



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS:

“MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DEL LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. DANIELA OLVERA CARAZA

TUTORES DE TESIS

Dra. Ana María Niembro Zúñiga

Dra. Liliana Velasco Hidalgo

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Alejandro González Garay



México D.F

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



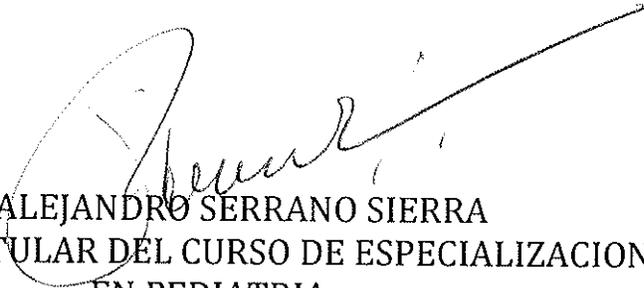
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

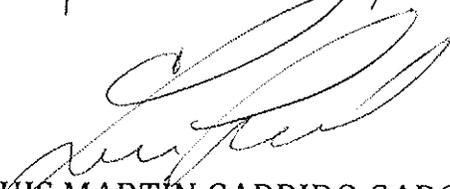
**"MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO DEL LINFOMA DE
HODGKIN EN PACIENTES PEDIATRICOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA"**



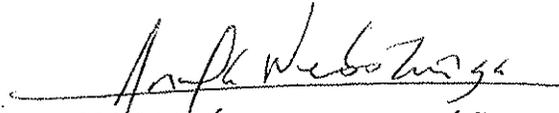
**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN PEDIATRIA**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



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



**DRA. ANA MARÍA NIEMBRO ZÚÑIGA
TUTORA DE TESIS**



**DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
COTUTORA DE TESIS**



**DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY
ASESOR METODOLÓGICO**

ÍNDICE

	Página
Antecedentes	1
Planteamiento del problema	8
Justificación	9
Pregunta de Investigación	10
Objetivos	10
Clasificación de la Investigación	10
Material y Métodos	10
Definición Operacional de Variables	12
Recursos	19
Descripción General del Estudio	21
Análisis Estadístico	22
Aspectos Éticos	22
Resultados	24
Discusión	35
Cronograma de Actividades	40
Referencias	41
Anexo	44

ANTECEDENTES

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia linfo-reticular que se ha relacionado con la línea de linfocitos B caracterizada por crecimiento indoloro y progresivo de ganglios linfáticos con diseminación por contigüidad. Histológicamente hay un reemplazo de la arquitectura nodal por infiltrado inflamatorio y células de Reed-Stemberg que son células binucleadas o multinucleadas con nucléolos prominentes y abundante citoplasma⁽¹⁾.

En cuanto a la epidemiología, 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⁾ 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.⁽⁴⁾ Cuenta con un buen pronóstico de curación en los pacientes pediátricos con relación a los adultos ya que para las etapas I-II la sobrevivida a 5 años supera el 90%.⁽³⁾ En cuanto a la distribución por género, esta patología se presenta en masculinos con una relación 3:1 antes de 10 años y 1:1 por encima de esta edad.⁽⁴⁾

Los países en vías de desarrollo como México presentan el mayor porcentaje de personas menores de 15 años en relación a los países desarrollados donde la población adulta predomina sobre la población joven. Es por ello que en los países en desarrollo se presenta la mayor prevalencia de cáncer infantil. La incidencia de linfoma de Hodgkin en América Latina es de 1-1.5 casos por cada 100,000 niños al año⁽¹⁾.

Hay diversos factores involucrados en la etiología del Linfoma de Hodgkin. Algunos de ellos son ambientales, genéticos, inmunológicos, infecciosos y socioeconómicos. Se ha encontrado grupos de casos en familias y grupos raciales que sugieren que hay predisposición familiar o un factor ambiental involucrado. Los casos familiares representan el 4.5%. En gemelos idénticos de un paciente afectado, el riesgo de desarrollar Linfoma de Hodgkin es mayor que en otros familiares de primer grado. Las personas con una inmunodeficiencias heredadas o adquiridas presentan una mayor incidencia de linfoma de Hodgkin. 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; $P < 0.05$)⁽⁵⁾. 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 en Linfoma de Hodgkin y enfermedades virales. La asociación entre Virus Epstein-Barr y Linfoma de Hodgkin es la mas ampliamente documentada. Los genes que codifican el VEB alteran la apoptosis lo que favorece el desarrollo de la enfermedad.⁽⁴⁾

Esta asociación es más frecuente en el paciente pediátrico. En estudios mexicanos previos con población pediátrica se ha aislado de DNA del virus Epstein-Barr en células de Reed-Stenberg en una mayor proporción que en adultos ^(7,8).

En cuanto a la clasificación histológica existen 4 variedades dentro de la variante clásica que incluyen:

- a) Predominio linfocítico: Proliferación de linfocitos de apariencia benigna con o sin histiocitos. Raramente se encuentran células de Reed-Stenberg, hay leve fibrosis.
- b) Celularidad mixta: Infiltración de linfocitos, histiocitos, eosinófilos, células plasmáticas. Existen abundantes células de Reed-Stenberg y pequeños focos de fibrosis y necrosis focal.
- c) Esclerosis nodular: Afecta a 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.
- d) Depleción linfocitaria: es la forma más agresiva. Hay escasos linfocitos y abundantes células de Reed-Stenberg o sus formas pleomórficas atípicas. ⁽⁹⁾

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. ⁽¹¹⁾

La presentación clínica habitual incluye adenopatías cervicales indoloras, firmes con textura gomosa, no fijadas a tejidos adyacentes ⁽³⁾ que en 66% compromete a los ganglios supra diafragmáticos ⁽¹⁰⁾. El conglomerado ganglionar se localiza generalmente en la región anterior del cuello y es de localización unilateral. Las adenopatías son indoloras aunque pueden ser dolorosas cuando el crecimiento es acelerado. En la mayoría de los casos el crecimiento ganglionar no se acompaña de otra sintomatología y puede ser subagudo. ⁽²⁾

En cuanto a las características de las adenopatías en Linfoma de Hodgkin, Büyükpamukçu en Turquía reporta que al diagnóstico el 70% se encuentran en región cervical, son de consistencia firme, localizadas en la mitad inferior del cuello y el 25% es de localización axilar. La localización supraclavicular, inguinal, epitrocLEAR, poplíteas son menos frecuentes. ⁽⁴⁾ La presentación sub-diafragmática ocurre en 3% de los casos; hay reportes de afección inguinal en 5% de los casos. ⁽¹²⁾

En estudios previos realizados en el Instituto Nacional de Pediatría se ha encontrado que hay afección cervical en 88.1% de los casos y como segunda localización más frecuente se encuentra el mediastino en el 3%. ⁽⁹⁾

El 50% los pacientes con compromiso mediastinal se encuentran asintomáticos y el resto puede presentar sintomatología secundaria a compresión de estructuras adyacentes que condiciona disnea, dolor torácico, tos no productiva, síndrome de vena cava superior y riesgo de depresión respiratoria cuando se someten a sedación ⁽³⁾.

La triada sintomática de Hodgkin se conoce 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 habitual mediante síntomas B se observa en la tercera parte de los pacientes en países desarrollados; la presencia de estos datos clínicos traduce un estadio avanzado de la enfermedad y representa un factor de mal pronóstico ⁽¹³⁾. En países en vías de desarrollo se incrementa el porcentaje de síntomas B al diagnóstico a 50%. Los síntomas B en etapas tempranas pueden estar presentes en 3% de los casos y son menos comunes en niños en relación a los adultos. ^(14,15)

El sistema de clasificación más utilizado en Linfoma de Hodgkin es el Sistema de estadificación de Ann Arbor que los clasifica de la siguiente manera:

- Etapa I: Afección de una región ganglionar o un solo sitio extra-ganglionar
- 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.

También se utilizan designaciones A en ausencia de síntomas sistémicos o B si hay al menos uno de los siguientes síntomas:

- Diaforesis nocturna
- Fiebre inexplicable con temperatura mayor 38 ° C durante 3 días consecutivos
- Pérdida de peso corporal >10%

Rock en 1996 realizó un estudio de cohortes con pacientes pediátricos en un periodo de 20 años en Milwaukee, EU en el que comparó la estadificación clínica y patológica encontrando que la supervivencia a 5 años se ve afectada por el estadio clínico ya que la supervivencia global para los pacientes con Linfoma de Hodgkin estadio I y II es de 100 y 96%, respectivamente; y disminuye a 92 y 80% para los estadios III y IV. Los pacientes con estadios I y II, habitualmente corresponden al grupo de bajo riesgo, siempre que no presenten al menos una de las siguientes características: adenomegalia cervical única de más de 6 cm, presencia de una masa mediastinal de longitud mayor a 33% del diámetro torácico mayor medido a la altura de la cúpula diafragmática en una radiografía de tórax PA tomada a 3 metros de distancia o la presencia de síntomas B. En el caso de presentar cualquiera de estas características, los pacientes con estadio I o II deben ser considerados como pacientes con alto riesgo de recaída a 5 años. ⁽¹¹⁾

Otros hallazgos clínicos son menos comunes en la presentación inicial. Dentro de la exploración física puede encontrarse hepatomegalia o esplenomegalia por enfermedad avanzada lo que se presenta sobre todo en la variedad depresión linfocitaria.^(10,16,17) 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.^(2,4)

El dolor óseo puede ser otra forma de presentación. Singh en India encontró compromiso óseo en 1.5% de los casos al estudiar a 66 pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin al diagnóstico. El dolor óseo se asocia a etapas avanzadas por lo que se puede presentar junto con síntomas B. El esternón, columna vertebral y pelvis son los sitios más frecuentemente involucrados.⁽¹⁸⁾

Una de las localizaciones extra nodales afectadas por el linfoma de Hodgkin es el pulmón. La dificultad respiratoria o infiltrados nodulares y parenquimatosos sin resolución pese a manejo convencional requiere descartar Linfoma de Hodgkin. La enfermedad primaria pulmonar es una forma atípica y por lo tanto asociada con un diagnóstico tardío. Otras formas de presentación en tórax incluyen masas indoloras en pared torácica.^(19,20)

El linfoma de Hodgkin puede debutar con síndromes para-neoplásicos autoinmunes como purpura trombocitopénica autoinmune, anemia hemolítica, neutropenia autoinmune, síndrome nefrítico en <1% de los casos.⁽²¹⁾

Se han realizado estudios semejantes para conocer características clínicas y de laboratorio con población pediátrica en países en vía de desarrollo de países asiáticos como Turquía. Büyükpamukçu en 2009 realizó un estudio retrospectivo en Ankara identificando factores pronósticos y cambios epidemiológicos en un periodo de 34 años subdividiéndolos en 4 periodos. Evaluó 614 pacientes con edad promedio de 8 años encontrando síntomas B en 29.8% de los casos. Los porcentajes de enfermedad avanzada se redujeron en épocas recientes en relación a los pacientes diagnosticados en 1970. También encontró una disminución estadísticamente significativa en la presencia de síntomas B al diagnóstico de 30% a 20% (P=0.001) y la presencia de síntomas B se relacionó con menor porcentaje de supervivencia a 5 años 71 vs 87% (P= 0.00001).⁽²²⁾

Las alteraciones en estudios paraclínicos son de utilidad al diagnóstico para conocer la afección sistémica de la enfermedad.

Dentro de los hallazgos de laboratorio al diagnóstico se puede encontrar anemia definida como Hemoglobina < 10 gr/dL, que indica enfermedad avanzada y se reporta en menos del 1% de los casos. Este trastorno resulta de la alteración de la movilización de las reservas de hierro, hemólisis (Coombs directo positivo e hiperplasia normoblástica de la médula ósea con reticulocitosis reactiva), secundaria a enfermedad crónica o como resultado de la afectación en médula ósea^(8,16).

Los cambios en la serie blanca son heterogéneos ya que algunos pacientes presentan cuentas normales de leucocitos en 70%, leucocitosis (leucocitos > 10,000 células/mcL) en 25% y leucopenia 3%. 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.^(22,23) En el inicio de la enfermedad, el recuento absoluto de linfocitos es generalmente normal en los pacientes pediátricos en comparación con el adulto con enfermedad extensa que puede presentar linfopenia en <5% de los casos.⁽¹⁰⁾ En casos aislados se ha reportado eosinofilia como manifestación inicial de laboratorio, lo que se ha encontrado concomitante con afección ósea paravertebral o asociado a procesos infecciosos parasitarios derivado del estado de inmunosupresión de pacientes con Linfoma de Hodgkin con afección medular.⁽²⁴⁾ En <1% de los casos se ha descrito monocitosis como hallazgo de laboratorio inicial en el paciente pediátrico.⁽¹⁶⁾

En cuanto a la serie megacariocítica, se ha encontrado trombocitopenia (<150 mil 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.⁽⁸⁾

En relación a los reactantes de fase aguda se ha observado elevación en la velocidad de sedimentación globular (VSG > 20mm/h) en 33% de los casos en revisiones previas. A partir del año 2000, la elevación en la velocidad de sedimentación globular se ha documentado en un mayor número de pacientes alcanzando 57% al diagnóstico.⁽²²⁾

La proteína C-reactiva es un péptido elaborado en hígado reconocido como marcador de inflamación inespecífico que funciona como marcador pronóstico en varias neoplasias. En adultos se ha definido como marcador pronóstico de Linfoma de Hodgkin. En niños y adolescentes se ha encontrado elevado (>20mg/dL) al diagnóstico en 64% de los casos y es más frecuente en etapas clínicas III y IV así como en pacientes que presentan síntomas B al diagnóstico.⁽²⁴⁾

Otros reactantes de fase aguda que puede elevarse al diagnóstico en pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin son Deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina que son datos indirectos de la magnitud de la enfermedad. La DHL Se considera elevada cuando es mayor a 500 UI/L. En estudios previos en Turquía se encontró que 16% de los pacientes presentaron esta característica al diagnóstico. La fosfatasa alcalina puede encontrarse elevada ante la presencia metástasis óseas (<1% de los casos al diagnóstico). Puede haber alteración en las pruebas de función hepática y renal en casos aislados cuando la enfermedad metastásica compromete estos órganos lo que representa <1% de los casos.⁽²²⁾

En relación a oligoelementos como cobre sérico y zinc existe evidencia de que los niveles promedio de cobre en suero son más altos en los pacientes con linfoma que en controles (199,8 mcg/dL vs 95,8 mcg/dL), $p < 0,001$). El aumento en el nivel de cobre en el suero se correlacionó con el estadio de la enfermedad siendo máxima en la Etapa IV. Por otro lado, hay disminución en los niveles de zinc en suero en pacientes con Linfoma en comparación con los controles sobre todo en

enfermedad avanzada. Después de tratamiento los niveles de zinc y cobre séricos regresan a la normalidad. Los mecanismos responsables de estas alteraciones aún no se han establecido y pueden ser el resultado de activación del sistema retículo-endotelial.⁽²⁵⁾

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. En ocasiones el síndrome nefrótico es la primera manifestación del Linfoma de Hodgkin lo que representa <1% de los casos.^(21, 26)

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/μL, concentración de albúmina inferior a 4 g/dl.^(4,22)

De acuerdo a Dinard los patrones clínicos de presentación varían entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo. En India se ha encontrado que la enfermedad aparece más tempranamente en países en vías de desarrollo con 25% de casos en menores de 5 años. También se presenta con una etapa clínica más avanzada (III-IV) en >50% de los casos mientras que en países desarrollados las etapas clínicas I y II representan el 75% de los casos. Los síntomas B se presentan en 50% de los casos de países en vías de desarrollo en comparación con los países desarrollados en los que los síntomas B al diagnóstico están presentes en 30%.⁽¹⁾

Según Elgui de Oliveira quien realizo un estudio en Brasil comparando a adolescentes con adultos jóvenes de ciudades desarrolladas y provincias en desarrollo encontró una aparición más temprana en las ciudades desarrolladas. La presentación inicial fueron adenopatías cervicales en 51% de los casos, supraclaviculares 7%, axilares 8%, inguinales 7% sin diferencias significativas entre los distintos grupos. Únicamente encontró mayor afección ganglionar cervical en el grupo de adolescentes de provincias en desarrollo.⁽²⁷⁾

De acuerdo a Togo et al quienes realizaron un estudio retrospectivo en Mali, África en un periodo de 5 años encontraron 7 casos de Linfoma de Hodgkin con una edad promedio de 11.7 años al diagnóstico que correspondían en la clasificación de Ann-Arbor a las etapas clínicas IIB en 71.4% y IIIB en 28.6%. El 100% de los casos contaba con características desfavorables y con presencia de por lo menos uno de los síntomas B. El 71.4% de los casos debutó con linfadenopatías cervicales. El 57.1% presentaba adenopatías entre 2-4 cm y en el 42.8% las adenopatías median 4-7cm. La fiebre fue el primer síntoma en el 48.7%, diaforesis nocturna en 28% y la triada sintomática se presentó en 28%. El 85.7% presento VSG >20 mm/h al diagnóstico. El 48.7% presento hemoglobina <12 mg/dL. En cuanto a la afección mediastinal se encontró ensanchamiento en 48.7%.⁽²⁸⁾

Olaya en el año 2000 realizo un estudio descriptivo de pacientes pediátricos mexicanos con Linfoma de Hodgkin clasificándolos en dos grupos comparando el comportamiento clínico de los <10 años con >10 años que incluyo a 133

pacientes sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas de edad, distribución entre sexos, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, encontrando estadios más avanzados en los mayores de 10 años. Encontró una presentación en pacientes cada vez mas jóvenes lo que no influyó en la sobrevida. Los menores de 10 años mostraron una menor frecuencia de síntomas B y se diagnosticaron en etapas I y II en 33%.⁽⁹⁾

De acuerdo a la evidencia encontrada, podemos concluir que al momento no se ha establecido en México el patrón de presentación clínica y de laboratorio de pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin, no hay estudios que involucren directamente variables clínicas y paraclínicas en esta patología poco frecuente como fin de un estudio y solamente se encuentra información de estas variables de forma indirecta en estudios enfocados a evaluar medidas terapéuticas y grupos específicos de subclases de Linfoma de Hodgkin. Al ser una patología de baja incidencia a nivel nacional y poco conocida por los médicos generales y pediatras, se requiere evaluar la presentación clínica mas frecuente al diagnóstico en un centro de referencia como el Instituto Nacional de Pediatría, para familiarizar de esta manera a los médicos con los signos y síntomas más frecuentes de la enfermedad que les permitan referir a los pacientes de manera oportuna para iniciar tratamiento temprano.

Se desconoce además si se han modificado los patrones de la enfermedad en los últimos años motivo por el que se considera importante analizar la frecuencia de las características clínicas y de laboratorio en el Linfoma de Hodgkin en la edad pediátrica en nuestro país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer en la edad pediátrica representa el 5% de los padecimientos malignos en la población general.

Los linfomas representan la segunda neoplasia en cuanto a prevalencia en nuestro país con 19% de los casos de cáncer infantil. La incidencia de cáncer en menores de 15 años es de 122 casos por millón por año. El rango de edad de presentación mas común en el Linfoma de Hodgkin se encuentra entre 6 y 12 años. En orden de frecuencia es la primera causa de cáncer entre los 13- 18 años.

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. Con capacidad de infiltración de tejidos sobre todo pulmón, hueso, médula ósea, hígado y sistema nervioso central.

Los linfomas al ser la segunda neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, es relevante identificarlos en etapas iniciales porque tiene una alta tasa de curación cuando se detecta tempranamente; sin embargo los médicos de primer contacto como el medico general y el pediatra están poco habituados a identificar los padecimientos oncológicos ya que las manifestaciones clínicas iniciales son inespecíficas y se requiere un alto índice de sospecha para detectarlos y referirlos a atención oportuna.

La posibilidad de tratar un estadio temprano es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes y evitar la mortalidad durante la infancia-adolescencia, además evita emplear mayor dosis de quimioterapia y radioterapia que implica mayor toxicidad y pueden afectar la calidad de vida de los pacientes cuando alcancen la vida adulta afectando su capacidad reproductiva y condicionando aparición de segundas neoplasias.

Es importante recalcar que el gasto en salud secundario a la atención de los padecimientos oncológicos es muy alto y se incrementa cuando la etapa clínica es avanzada e implica incrementar el tiempo y el número de fármacos en los esquemas de quimioterapia, emplear segundos esquemas e incluso hacer uso de elementos como radioterapia que son accesibles en pocos centros. Estas medidas conllevan un incremento en morbilidad en el paciente con Linfoma de Hodgkin e impiden destinar más recursos a otras patologías emergentes en México.

Adicional a estas circunstancias, sabemos por la evidencia reportada que la presentación clínica del Linfoma de Hodgkin es variada y no siempre se da en la forma habitual caracterizada por adenopatías y la triada sintomática de diaforesis, pérdida de peso y fiebre o que en ocasiones estos síntomas inespecíficos asociado a las adenopatías son parte de un cuadro clínico común a varios padecimientos infecciosos, inmunológicos y a otras neoplasias.

Además al ser el Instituto Nacional de Pediatría un Centro de Referencia de padecimientos Onco-hematológicos como el Linfoma de Hodgkin podemos obtener información a cerca de los hallazgos paraclínicos del diagnóstico en Linfoma de Hodgkin y establecer si este patrón es diferente al reportado en la literatura mundial.

Al difundir las diversas formas de presentación se podrá incrementar el índice de sospecha y lograr una referencia oportuna a Centros Especializados en el tratamiento de Linfoma de Hodgkin.

JUSTIFICACION

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia de presentación clínica diversa con una incidencia mundial de 1-1.5 de casos por cada 100,000 habitantes al año. Tiene una buena respuesta clínica a la terapia con altos índices de curación en la etapas tempranas que supera el 90% a 5 años para la enfermedad localizada.

La importancia de la identificación oportuna del linfoma de Hodgkin radica en que a nivel Nacional se genera un alto gasto en salud secundario al tratamiento del cáncer infantil, sobre todo cuando éste se encuentra en etapas clínicas avanzadas, que podría disminuir al identificar a los pacientes en etapa temprana y como beneficio básico se pueden ofrecer mejores expectativas de tratamiento.

Conocer las presentación clínica habitual en México, puede ser una herramienta útil para el pediatra y el médico general de primer contacto para sospechar la enfermedad, referir y dar tratamiento oportuno. 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.

Preguntas de Investigación

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes al diagnóstico de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2001 a diciembre del 2013?

Objetivo GENERAL:

Conocer las características clínicas de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2001 a diciembre del 2013

Objetivos Específicos.

- 1.- Describir cual es la edad de presentación, sexo y etapa clínica al momento del diagnóstico más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2001 a diciembre del 2013
- 2.- Describir cuales son los síntomas clínicos que se presentan con mayor frecuencias en los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2001 a diciembre del 2013
- 3.- Describir cuales son las características de las adenomegalias más frecuentes en los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2001 a diciembre del 2013
- 4.- Describir cuales 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 de 2001 a diciembre del 2013

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal.

MATERIAL Y METODOS

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin diagnosticados en el servicio de Oncología de un hospital de Tercer nivel de atención en México

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin diagnosticados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1993 a marzo del 2013.

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes :

1. De cualquier sexo.
2. Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Linfoma de Hodgkin, corroborado por un patólogo certificado del Instituto Nacional de Pediatría.
3. Pacientes que acudan al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1993 a marzo del 2013.
4. Pacientes que cuenten en el expediente clínico con una exploración física previa al inicio del tratamiento con quimioterapia realizada por un pediatra o un oncólogo pediatra del Instituto Nacional de Pediatría
5. Pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica o Mieloide
2. Pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans
3. Pacientes con diagnóstico de proceso inflamatorio benigno, corroborado mediante biopsia de ganglio.

Ubicación del estudio

Se realizara una revisión de expedientes clínicos en el departamento de archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría México DF.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El Linfoma de Hodgkin es una enfermedad poco frecuente (prevalencia < 5%). En un periodo de 5 años se han registrado 40 casos en el Instituto Nacional de Pediatría, por lo que el tamaño de muestra será a conveniencia del investigador y se incluirán todos los pacientes que se hayan registrado en el Servicio de Oncología con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin de enero de 1993 a marzo de 2013.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependientes:
Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Adenomegalia	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos mayor a 1 cm definiendo tamaño, consistencia, localización,	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de cuello, axilas, ingles, región poplítea, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor a 1cm. Con una regla, reportado en expediente clínico en la nota de valoración inicial previo a inicio de tratamiento	Ausente/Presente
Tamaño de adenomegalia	Medición del diámetro mayor de un ganglio linfático	Discreta	Diámetro mayor de adenomegalia medido por una regla graduada en centímetros por un médico oncólogo estandarizado durante la primera evaluación previo a inicio de tratamiento.	Centímetros
Consistencia de adenomegalia	Propiedad relacionada al grado de rigidez de las adenopatías	Cualitativa nominal Dicotómica	Identificación del grado de rigidez de la adenopatía durante la exploración inicial previo al inicio de tratamiento. Tocando y comparando la consistencia contra la punta de la nariz. Reportado en expediente clínico en la nota de valoración inicial previo a inicio de tratamiento	Blando, Dura
Localización de adenomegalia	Sitio anatómico donde encuentran las adenomegalias >1 cm.	Politómica	Localización descrita en la nota de valoración inicial previo a tratamiento	Axilar, cervical, supraclavicular, inguinal, poplítea, epitrocLEAR.

			por un médico oncólogo estandarizado, reportado en expediente clínico en la nota de valoración inicial previo a inicio de tratamiento	
Hepatomegalia	Incremento en el tamaño del hígado >2cm de borde costal	Cualitativa Nominal Dicotómica	Palpación de borde hepático a 2 o mas cm de borde costal, realizada por médico oncólogo estandarizado, medido con una regla graduada en cm. reportado en expediente clínico en la nota de valoración inicial previo a inicio de tratamiento	Ausente/presente
Esplenomegalia	Incremento en el tamaño del bazo > 2cm de borde costal	Cualitativa Nominal Dicotómica	Palpación de borde esplénico a 2 o mas cm de borde costal, realizada por médico oncólogo estandarizado con una regla graduada en cm. reportado en expediente clínico en la nota de valoración inicial previo a inicio de tratamiento	Ausente/presente
Dolor óseo	Dolor sordo continuo, unilateral, severo en reposo, que no se modifica con la actividad física, predominio nocturno	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedente de dolor nocturno en huesos largos, referido en nota de valoración inicial.	Ausente/presente
Dolor torácico	Sensación de molestia en región anterior o lateral de tórax	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedente de dolor torácico en la primera evaluación clínica reportado en la nota de valoración inicial	Ausente/presente

Disnea	Sensación de falta de aire	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedente de sensación de falta de aire consignado en nota clínica de valoración inicial.	Ausente/presente
Tos	Reflejo de expulsión violenta de aire contra glotis cerrada	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedente de tos de mas de 1 semana de duración consignada en nota clínica de valoración inicial	Ausente/presente
Prurito	Hormigueo o irritación de la piel que provoca el deseo de rascado en el área afectada, puede ser localizado o generalizado	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedente de haber padecido sensación de hormigueo o irritación el piel por mas de 1 semana desde el inicio de la sintomatología del cuadro inicial reportado en la nota de valoración inicial	Ausente/presente
Fatiga	Cansancio o extenuación que impide continuar la actividad habitual.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedente de sensación de cansancio desde el inicio de los síntomas consignado en nota clínica de valoración inicial	Ausente/presente
Anemia	Cantidad insuficiente de eritrocitos sanos capaces de suministrar adecuadamente el oxígeno a los tejidos con cifras de hemoglobina mayores a percentil 5 para edad	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática reportada en el primer examen de valoración realizada por aparato automatizado con modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL encontrando Hemoglobina < 11mg/dL	Ausente/presente
Neutropenia	Disminución en la cifra normal de neutrófilos totales en sangre periférica bajo 1500 neutrófilos/mm3	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática reportada en el primer examen de valoración realizada aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter	Ausente/presente

			con toma de muestra de 150 uL con valores menores de 1500 neutrófilos en menores de 10 años y < 1800 neutrófilos totales en mayores de 10 años	
Leucocitosis	Incremento en la cifra de leucocitos > 10mil células/mcL	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática reportada primer examen de valoración realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL	Ausente/presente
Leucopenia	Disminución en la cifra de leucocitos < 5 mil cels/mm3	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática reportada en el primer examen de valoración realizada aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 UI	Ausente/presente
Linfopenia	Disminución en la cifra de linfocitos <1000cels/mcL	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática reportada en el primer examen de valoración realizada aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra 150 uL	Ausente/presente
Monocitosis	Incremento en la cifra de monocitos > 900 células/mcL	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática reportada en el primer examen de valoración realizada aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra 150 uL	Ausente/presente
Eosinofilia	Incremento en la cifra de eosinófilo > 500cels/mcL	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática reportada en el primer examen de	Ausente/presente

			valoración realizada aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra 150 uL	
Trombocitopenia	Disminución en la cifra de plaquetas menor a 150 mil plaquetas/mm ³ en sangre periférica	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática reportada en el primer examen de valoración realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL con valores menores de 150000 plaquetas	Ausente/presente
Proteinuria	Presencia de albúmina en orina > 150mg/día	Cualitativa Nominal Dicotómica	Examen general de orina reportado en el primer examen de valoración realizado en aparato automatizado lector de tiras reactivas marca Cobas modelo 411 con proteinuria > 150mg/día o su equivalente.	Ausente/presente

1. Características de Laboratorio y Gabinete:

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Hemoglobina	<u>Heteroproteína</u> de la <u>sangre</u> , de <u>color rojo</u> característico, que transporta el <u>oxígeno</u> desde los órganos respiratorios hasta los tejidos. Valores normales varían con la edad: 14gr/dL	Cuantitativa continua	Biometría hemática reportada en el primer examen de valoración realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	gr/dl

Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 μm de diámetro, ¹ derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos. Valores normales 150-450mil plaquetas/microL	Cuantitativa discreta	Biometría hemática reportada en el primer examen de valoración realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	u/L
Fosfatasa alcalina	Hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides Valores normales 44-147 UI/L	Cuantitativa discreta	Química sanguínea reportada en primer examen de valoración realizada en aparato automatizado, modelo DXC-800, marca Beckman Coulter, con toma de muestra 20uL.	UI/L
Proteína reactiva C	Reactante de fase aguda inespecífico que se eleva ante procesos inflamatorios Valores normales <5mg/L	Cuantitativa discreta	Química sanguínea reportada en el primer examen de valoración realizada en Nefelómetro marca BN-Z Siemens modelo 192698	
Albúmina	Proteína de origen hepático que representa la principal proteína plasmática y que participa en el transporte sanguíneo de sustancias. Valores normales 3.4-5.4gr/dL	Cuantitativa discreta	Química sanguínea reportada en el primer examen de valoración realizada en aparato automatizado modelo DXC-800, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	
Creatinina	Producto de degradación de proteínas musculares cuya depuración ayuda a la valoración indirecta de la función renal. Valores normales 0.7-1.3 mg/dL	Cuantitativa discreta	Química sanguínea reportada en el primer examen de valoración realizada en aparato automatizado modelo DXC-800, marca Beckman Coulter, con toma de 20uL.	

Deshidrogenasa láctica	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa. Valores normales <200 mg/dL	Cuantitativa discreta	Química sanguínea reportada en el primer examen de valoración realizada en aparato automatizado, modelo DX-800, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	mg/dl
Tiempo de protrombina	Examen que evalúa la velocidad de coagulación de la sangre con base en la actividad de los factores I, II, V, VII y X que pertenecen a la vía extrínseca. Valores normales 11-13.5 segundos	Cuantitativa continua	Tiempo de protrombina reportada en el primer examen de valoración realizado en coagulómetro automatizado modelo ACL-top marca IL-Diagnostics	Segundos
Tiempo de tromboplastina parcial activado	Tiempo que tarda la sangre en coagularse con base en la actividad de la vía intrínseca y común de coagulación Valores normales 25-35 segundos	Cuantitativa continua	Tiempo parcial de tromboplastina activada reportada en el primer examen de valoración realizado en coagulómetro automatizado modelo ACL-top marca IL-Diagnostics	Segundos
Velocidad de sedimentación globular	Precipitación de eritrocitos en un tiempo determinado que se relaciona directamente con la tendencia a la formación de acúmulos así como a la concentración plasmática de proteínas. Valores Normales en RN 0-2 y en neonato a pubertad 3-13	Cuantitativa continua	Reportada en el primer examen de valoración realizada medida en tubo Wintrop e interpretada a la hora del inicio por el método de Westergren.	mm/H
Coombs directo	Prueba de detección de anticuerpos que puedan fijarse a los glóbulos rojos y causar su destrucción prematura	Cualitativa dicotómica	Reportada en el primer examen de valoración realizada en aparato automatizado modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL	Positivo/negativo

Independientes:

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Sexo	Genero 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 medica 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 medica 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 medica de la primera valoración por oncólogo médico estandarizado	Ausente / Presente

RECURSOS:

MATERIALES:

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

HUMANOS:

- Residente de Pediatría: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- 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 externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES:

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

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se realizará 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 de enero de 1993 a marzo del 2013.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, 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), y se vaciarán los datos al formato de recolección de datos (Anexo 1)
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada en la hoja de recolección de datos, para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 12.

ANALISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas (edad, tamaño de adenopatías, hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, albúmina, creatinina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos); se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución.

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

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes (fiebre, diaforesis, pérdida de peso, adenopatías, compromiso mediastinal), características de estudios de laboratorio (Hemoglobina, Plaquetas, DHL, tiempos de coagulación, examen general de orina, pruebas de funcionamiento hepático como AST, ALT, GGT, FA y creatinina, Coombs directo), y se demostrarán en grafico de barras (variables cualitativas) o en caja y bigotes (para las variables cuantitativas)

ASPECTOS ETICOS:

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

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

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

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

RESULTADOS

En el periodo de enero de 1993 a diciembre de 2013, se registraron 150 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. De los cuales en 23 casos no se encontró la información completa, por lo que se excluyeron, solo se incluyeron 127 para este estudio.

Las características demográficas de los pacientes fueron las siguientes: Edad media al ingreso de 9.08 años con una DE 3.9. El tiempo atención médica desde el momento de la presencia de ganglios hasta el momento del diagnóstico fue de 11.06 meses con una DE de 18.05. (**Cuadro 1**)

Cuadro 1. Características Demográficas de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin

Variable	Media N = 127	D.E.
Edad al ingreso (años)	9,08	3,9
Latencia al dx. (días)	318,04	507,5
Peso (kg)	31,35	16,88
Talla (cm)	127,98	22,46
Tiempo crecimiento de las adenopatías (meses)	11,06	18,05

EL 78% de los casos fueron en pacientes de sexo masculino y el 22% ($p=0.00$) en pacientes de sexo femenino con una relación hombre: mujer de 3.5:1 (**Cuadro 2**)

Cuadro 2. Distribución por sexo en pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	Frecuencia N = 127	%	p
Sexo			
Hombres	99	0,78	*0,000
Mujeres	28	0,22	

Estadístico de prueba = ji cuadrada * $p < 0.05$

Las características de laboratorio al momento del diagnóstico de los pacientes fueron las siguientes: DHL media de 258.49 (DE 119.14), Fosfatasa alcalina 215.95 (DE 128.3), Velocidad de sedimentación globular 44.7 segundos (DE 51-43), Albúmina 3.61 g/dL (DE 0.93), Creatinina 0.47mg/dL (DE 0.19), Hemoglobina 11.89 mg/dL (DE 2.45), Cuenta de Leucocitos al diagnóstico de 7,035 células/mm³(DE 3,375), Cifra de plaquetas al diagnóstico 341,099/dL.

Cuadro 3. Características de Laboratorio de los pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	Media N = 127	D.E.
Laboratorio		
DHL (mg/dL)	258,49	119,14
FA (UI/dL)	215,95	128,30
VSG (minutos)	44,7	51,43
Albumina (gr/dL)	3,61	0,93
Creatinina (mg/dL)	0,47	0,19
Hemoglobina (g/dL)	11,89	2,45
Leucocitos (células/mcL)	7,035	3,375
Plaquetas (Plaquetas/mcL)	341,099	120,712

El 97% (n=124) de los pacientes presentaron adenomegalias, de las cuales la localización más frecuente fue a nivel cervical en el 87% y a nivel supraclavicular en 18%. El resto de las localizaciones fueron axilar 14%, inguinal 9%. (**Cuadro 4**)

Cuadro 4. Localización de Adenomegalias en pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	Frecuencia N = 127	%	P
Adenopatías			*0,000
Cervical	111	0,87	
Axilar	18	0,14	
Supraclavicular	23	0,18	
Inguinal	12	0,09	
Poplitea	1	0,007	
EplitrocLEAR	1	0,007	
Mediastinal	9	0,07	
Retroperitoneal	3	0,02	
Submandibular	1	0,007	

Estadístico de prueba = ji cuadrada

* p < 0.05

Al momento de la primera valoración en nuestro Instituto, el tamaño promedio de las adenomegalias fue de 3.97 cm (DE 2.97). Las adenomegalias tuvieron un diámetro mayor de 2 cm en el 78% de los pacientes. Clínicamente la consistencia de estas fue blanda en el 34% de los casos y dura en el 31%, también se describieron como renitentes en el 29%

Cuadro 5. Consistencia de las Adenomegalias en Pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Variable	Frecuencia N = 127	%	P
Consistencia			*0,000
Blando	44	0,34	
Duro	40	0,31	
Renitente	39	0,29	
Estadístico de prueba = ji cuadrada		* p < 0.05	

Como otras manifestaciones clínicas iniciales los pacientes se presentaron con dolor a nivel en el sitio de las adenomegalias en el 17%, además de síntomas B en el 50% de los pacientes. Como síntomas menos frecuentes se presentaron: palidez, dolor óseo, prurito, urticaria, cefalea y disnea.

La presencia de infiltración a nivel del mediastino manifestado con la presencia de una masa mediastinal solo se presentó en el 18% de los casos. En el 18% de los casos se observó afección del bazo y en el 21% del hígado. (**Cuadro 6**)

Cuadro 6. Características Clínicas de los pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	Frecuencia N = 127	%	P
Síntomas			*0,000
Adenomegalia	123	0,96	
Dolor adenomegalia	22	0,17	
Pedida de peso	44	0,34	
Fiebre	57	0,45	
Diaforesis	42	0,33	
Palidez	42	0,33	
Dolor óseo	6	0,04	
Dificultad respiratoria	13	0,10	
Prurito	3	0,02	
Urticaria	2	0,01	
Cefalea	18	0,14	
Disnea	12	0,09	
Tos	20	0,15	
Fatiga	42	0,33	
Sx. Vena cava	5	0,04	
Diarrea	3	0,02	
Vómito	4	0,03	
Anorexia	4	0,03	
Hepatomegalia	27	0,21	
Esplenomegalia	23	0,18	
Masa mediastinal	23	0,18	
Síntomas B	64	0,50	

Estadístico de prueba = ji cuadrada

* $p < 0.05$

El sitio general de presentación inicial del Linfoma fue a nivel cervical en el 87% de los casos, la presentación infra diafragmática se presentó en 19% de los pacientes a nivel abdominal e inguinal solo en el 1% de los casos. La afección a médula ósea al momento del diagnóstico solo se presentó en el 5% de los casos. **(Cuadro 7)**

Cuadro 7. Sitio de Presentación Inicial de los pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	Frecuencia N=127	%	P
Sitio presentación inicial			*0,000
Cervical	111	0,87	
Supraclavicular	30	0,23	
Submandibular	12	0,09	
Mediastinal	37	0,29	
Abdominal	24	0,19	
Inguinal	2	0,01	
Medula Ósea	7	0,05	

Estadístico de prueba = ji cuadrada * p < 0.05

La histología más frecuente fue Esclerosis Nodular en el 64% de los casos, solo se presentó la histología Celularidad mixta en el 14% y Predominio linfocítico en 4%. Solo dos pacientes tuvieron la histología de depleción linfocítica. El 53% de los pacientes se presentaron en estadio avanzados III y IV al momento del diagnóstico. Solo 11 pacientes (8%) se presentaron con estadio I y 47 (37%) estadio II.

El tratamiento que recibieron los pacientes fue principalmente a base de quimioterapia con el esquema ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Prednisona) alternado con COP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona) y VAMP (vinblastina, doxorubicina, metotrexate, prednisona). El 67% de los pacientes recibieron tratamiento con radioterapia a campos comprometidos. Solo en 3 casos se requirió de una consolidación con trasplante autólogo de médula ósea. **(Cuadro 8)**

Cuadro 8. Variedad Histológica, Estadio y Tratamiento de los pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	Frecuencia N=127	%	P
Histología variedad Clásica			*0,000
Celularidad Mixta	18	0,14	
Esclerosis nodular	82	0,64	
Predominio Linfocítico	6	0,04	
Depleción Linfocítica	2	0,015	
Estadio			*0,000
I	11	0,08	
II	47	0,37	
III	50	0,39	
IV	18	0,14	
Tratamiento			*0,000
ABVD / COP	68	0,53	
ABVD	32	0,25	
ABVD + otro	7	0,05	
VAMP	12	0,09	
ABVD + VAMP	2	0,01	
Radioterapia	85	0,67	
Transplante de progenitores hematopoyéticos	3	0,02	

Estadístico de prueba = ji cuadrada * p < 0.05

La supervivencia fue del 96% , presentándose solo 4 muertes. El 69% de los pacientes se encuentran vivos sin enfermedad y el 26% vivos con enfermedad clasificándose de este modo, ya que se encontraban aún en tratamiento en el momento de este estudio. (**Cuadro 9**)

Cuadro 9. Estado Actual de los pacientes con Linfoma de Hodgkin

Variable	Frecuencia	%	P
Supervivencia	122	0,96	*0,000
Vivo sin enfermedad	88	0,69	
Vivo con enfermedad	34	0,26	
Muerto sin enfermedad	0	0,0	
Muerto con enfermedad	4	0,03	

Estadístico de prueba = ji cuadrada * p < 0.05

Se realizó una análisis de los pacientes por grupo de edad, se estratificaron en dos grupos menores de 5 años (n=22) y mayores de 5 años (n=105). No existió diferencia entre los grupos en relación a la latencia del diagnóstico y al tiempo de evolución con las adenopatías. (**Cuadro 10**)

Cuadro 10. Características Basales de los pacientes con Linfoma de Hodgkin por edad.

Variable	< 5 años media (DE) n = 22	> 5 años media (DE) n = 105	p
Edad al ingreso (años)	4 (0,7)	10,13 (3,8)	*0.000
Latencia al dx. (días)	366,4 (557,8)	307,9 (498,6)	0.553
Tiempo crecimiento de las adenopatías (meses)	11,31 (20,20)	11,0 (17,6)	0.568

Estadístico de prueba = U de Mann-Whitney * p < 0.05

No existió diferencia en relación al sexo entre grupos, sin embargo en ambos fue más frecuente en mujeres. No existió diferencia en los sitios de presentación de las adenomegalias, la región más frecuente fue la cervical con 81% y 88% respectivamente. Solo se encontró que la esplenomegalia fue más frecuente en el grupo de pacientes mayores de 5 años. (**Cuadro 11**)

Cuadro 11. Características Basales de pacientes con Linfoma de Hodgkin por edad.

Variable	< 5 años freq (%) n = 22	> 5 años freq (%) N = 105	p
Sexo			
Hombres	20 (0,90)	79 (0,75)	0,086
Mujeres	2 (0,09)	26 (0,24)	0,086
Adenopatías			
Cervical	18 (0,81)	93 (0,88)	0,289
Axilar	5 (0,22)	13 (0,12)	0,174
Supraclavicular	3 (0,13)	20 (0,19)	0,400
Inguinal	2 (0,09)	10 (0,09)	0,656
Poplitea	0 (0,0)	1 (0,009)	0,827
EplitrocLEAR	0 (0,0)	1 (0,009)	0,827
Mediastinal	3 (0,13)	6 (0,05)	0,188
Retroperitoneal	0 (0,0)	3 (0,02)	0,562
Submandibular	0 (0,0)	1 (0,009)	0,827
Síntomas			
Dolor	2 (0,09)	20 (0,19)	0,214
Consistencia			
Blando	3 (0,13)	41 (0,39)	*0,017
Duro	8 (0,36)	32 (0,30)	0,380
Renitente	8 (0,36)	21 (0,2)	0,087
Ahulado	2 (0,09)	8 (0,07)	0,546
Pedida de peso	6 (0,27)	38 (0,36)	0,295
Fiebre	11 (0,5)	46 (0,43)	0,382
Diaforesis	4 (0,18)	38 (0,36)	0,080
Palidez	6 (0,27)	36 (0,34)	0,356
Dolor óseo	0 (0,0)	6 (0,057)	0,311
Dificultad respiratoria	1 (0,04)	12 (0,11)	0,299
Prurito	0 (0,0)	3 (0,02)	0,562
Urticaria	1 (0,04)	1 (0,009)	0,318
Cefalea	1 (0,04)	9 (0,08)	0,454
Disnea	3 (0,13)	9 (0,08)	0,344
Tos	3 (0,13)	17 (0,16)	0,529
Fatiga	5 (0,22)	37 (0,35)	0,189
Sx. Vena cava	2 (0,09)	3 (0,02)	0,207
Diarrea	0 (0,0)	3 (0,02)	0,562
Vómito	0 (0,0)	4 (0,03)	0,463
Anorexia	1 (0,04)	3 (0,02)	0,537
Hepatomegalia	6 (0,27)	21 (0,2)	0,309
Esplenomegalia	8 (0,36)	15 (0,14)	*0,021
Masa mediastinal	4 (0,18)	19 (0,18)	0,600
Síntomas B	12 (0,54)	52 (0,49)	0,423

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher * p < 0.05

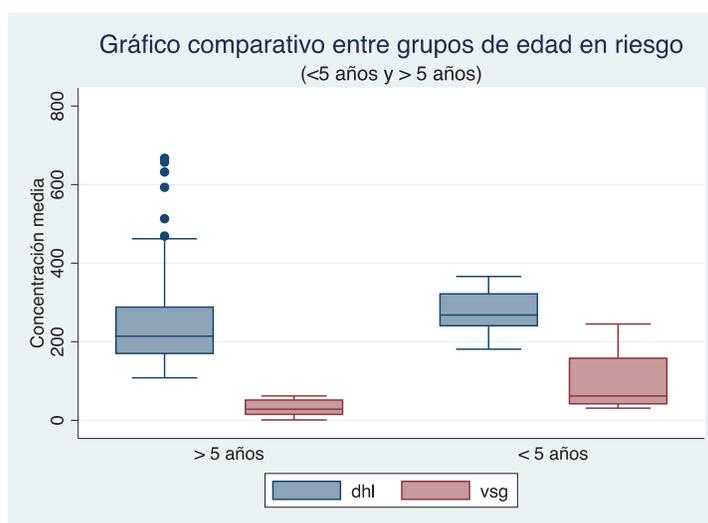
Se estudiaron las características basales del laboratorio entre los dos grupos, se encontró una diferencia significativa entre los valores de DHL 22.7 en menores de 5 años y 255.17 en los mayores de 5 años (p=0.021). en el valor de VSG 100 contra 30.8 (p=0.047). No existió diferencia entre los grupos en las cifra de fosfatasa alcalina, , albúmina, hemoglobina, leucocitos y plaquetas. (**Cuadro 12**) (**Grafico 1**)

Cuadro 12. Características de Laboratorio de los pacientes con Linfoma de Hodgkin por edad.

Variable	< 5 años media (DE) n = 22	> 5 años media (DE) n = 105	p
Laboratorio			
DHL	22,77 (4,2)	255,17 (129,6)	*0,021
FA	204,5 (69,82)	218,3 (137,8)	1,000
VSG	100 (98,04)	30,87 (20,21)	*0,047
Albumina	3,55 (0,66)	3,62 (0,99)	0,698
Creatinina	0,38 (0,18)	0,49 (0,18)	*0,005
Hemoglobina	11,81 (2,22)	11,91 (2,52)	0,602
Leucocitos	7,232 (3,039)	6,989 (3,464)	0,484
Plaquetas	356,368 (147,834)	337,561 (114,304)	0,712

Estadístico de prueba = U de Mann-Whitney * p < 0.05

Gráfico 1. Cifra de DHL y VSG en pacientes con Linfoma de Hodgkin menores y mayores de 5 años



No existió diferencia estadística en relación a la histología, estadio y tratamiento que recibieron los pacientes dependiendo del grupo de edad. (**Cuadro 13**)

Cuadro 13. Características histológicas, estadio y tratamiento de los pacientes con Linfoma de Hodgkin por edad.

Variable	< 5 años freq (%) n = 22	> 5 años freq (%) n = 105	p
Histología			
Celularidad Mixta	3 (0,13)	15 (0,14)	0,620
Esclerosis nodular	16 (0,72)	66 (0,62)	0,266
Linfocítico	0 (0,0)	6 (0,05)	0,311
Estadio			
I	2 (0,09)	9 (0,08)	0,603
II	8 (0,36)	39 (0,37)	0,574
III	10 (0,45)	40 (0,38)	0,341
IV	2 (0,09)	16 (0,15)	0,357
Tratamiento			
ABVD + COPD	12 (0,54)	56 (0,53)	0,554
ABVD	6 (0,27)	26 (0,24)	0,497
ABVD + otro	0 (0,0)	7 (0,06)	0,255
VAMP	3 (0,13)	9 (0,08)	0,344
ABVD + VAMP	0 (0,0)	2 (0,01)	0,682
Radioterapia	14 (0,63)	71 (0,67)	0,448
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	0 (0,0)	3 (0,02)	0,562

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

* p < 0.05

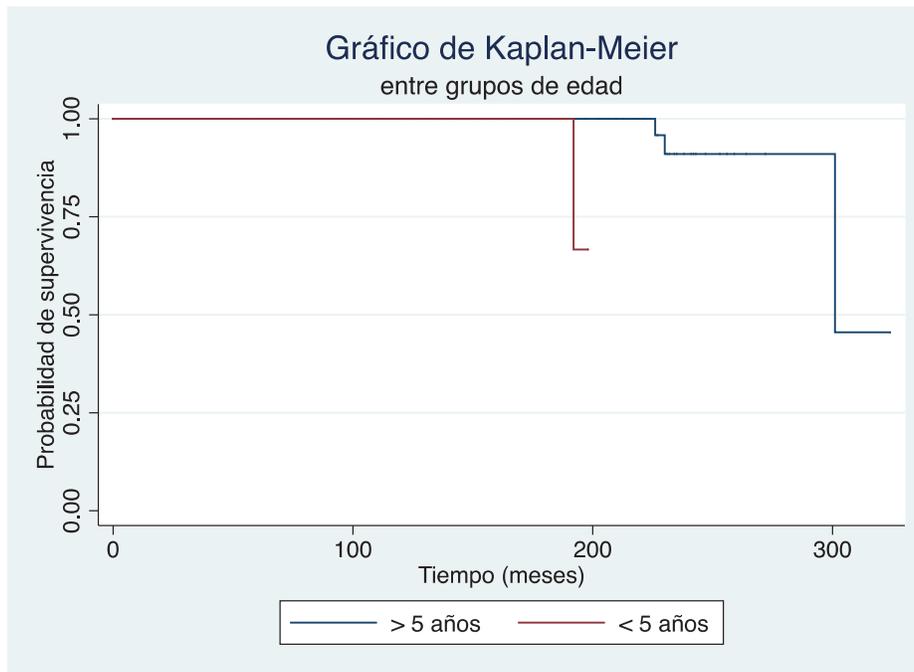
No existió diferencia en relación a la supervivencia de los pacientes por grupo de edad, encontrando una supervivencia del 95% para los pacientes menores de 5 años y 96% para los pacientes mayores de 5 años. (**Cuadro 14**) (**Gráfico 2**)

Cuadro 14. Estado Clínico de los pacientes con Linfoma de Hodgkin por edad.

Variable	< 5 años freq (%) n = 22	> 5 años freq (%) n = 105	p
Supervivencia	21 (0,95)	101 (0,96)	0,620
Vivo sin enfermedad	17 (0,77)	71 (0,67)	0,266
Vivo con enfermedad	4 (0,18)	30 (0,28)	0,235
Muerto sin enfermedad	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Muerto con enfermedad	1 (0,04)	3 (0,02)	0,537

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher * p < 0.05

Gráfico 2. Kaplan Meier de los pacientes con Linfoma de Hodgkin por edad.



DISCUSIÓN

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna derivada de las células B; ocupa la tercera causa de cáncer en la población pediátrica. La incidencia anual a nivel internacional es de 2.2-3.8 casos por 100mil habitantes. Sus características epidemiológicas son diferentes en países desarrollados y en países en vías de desarrollo por lo que se considera que los factores ambientales son importantes en su presentación. Uno de los principales es la exposición al virus del Epstein Bar que se ha reportado en 10-30% de los casos ⁽¹⁾

En el Instituto Nacional de Pediatría se atienden aproximadamente 120 nuevos casos de cáncer infantil cada año. De ellos 8 casos corresponden a Linfoma de Hodgkin. La incidencia aproximada es de 6.6 casos.

En relación a la edad la media de nuestra serie fue de 9.08 años (DE 3.9) cercano a lo reportado en otros estudios de países con economías emergentes cuya mediana de edad ha sido de 8-11 años ^(28,29). En Linfoma de Hodgkin, existen 3 patrones epidemiológicos de presentación relacionados con el nivel socioeconómico de la población. El patrón I se presenta en países pobremente desarrollados donde existe un pico de presentación en niños menores de 10 años donde predomina la variedad Celularidad mixta. El patrón tipo II se observa en economías en vías de desarrollo donde existe la presentación en la infancia y un segundo pico en la segunda década de la vida. El tercer patrón se observa en países desarrollados donde el pico de presentación se da en la tercera década de la vida y predomina la variedad histológica Esclerosis nodular. En nuestra serie observamos que existe un pico de presentación en pacientes de 10 años o menos que correspondió al 70% de los casos, sin embargo un grupo importante eran adolescentes en la segunda década de la vida que se relaciona con el patrón tipo II de presentación representando el 30%.

En estudios realizados en países desarrollados se reporta que solo en 3% de los pacientes son menores de 5 años al momento del diagnóstico a diferencia de lo que ocurre en países en vías de desarrollo donde los pacientes menores de 5 años representan el 17.6-25% de los casos. Nosotros reportamos que el 17% de los pacientes son menores de esta edad ⁽²²⁾.

La relación hombre mujer fue de 3.5:1, lo que concuerda con estudios previos que comentan que existe un discreto predominio de sexo masculino sobre el femenino con relaciones de 1.8:1 a 6:1 siempre con franco predominio del sexo masculino. Este predominio no ha podido ser explicado completamente puede ser en parte por la mayor exposición a agentes infecciosos y otras causas ambientales, así como por características inherentes a la información genética de los individuos como en otros tipos de enfermedades neoplásicas. ⁽¹⁾

En cuanto a los datos clínicos al diagnóstico encontramos que se presentaron adenomegalias no dolorosas en el 96.8% de los pacientes, similar a lo reportado por la literatura.

A la palpación las características se describieron como blando-renitente en el 63% de los casos, no contamos con referencias previas de la consistencia de las adenopatías ya que es un parámetro subjetivo que depende de la interpretación del clínico y esta universalmente establecido que la consistencia es blanda, renitente.

El tamaño de las adenopatías al momento del diagnóstico por los familiares o médico de primer contacto con el paciente fue en promedio fue de 2.8 cm DE 1.42. y cuando ingresaron a nuestro centro, el tamaño promedio reportado fue de 4.1cm DE 2.99. No existe mucha literatura que refiere el tamaño promedio de las adenomegalias al diagnóstico en niños. Aunque vale la pena mencionar que el hay un periodo de latencia entre la detección por parte de los familiares y el ingreso a un centro especializado que permite que progrese la infiltración ganglionar.

En relación a la localización, el 96.8% de los pacientes presentaron enfermedad supra-diafragmática de los casos, principalmente cervical en 87%. A diferencia de la literatura internacional que reporta que solo el 3-5% de los pacientes presentan enfermedad infra-diafragmática como sitio inicial, nosotros encontramos que el 20% de los pacientes (19% abdominal y 1% inguinal) tenían enfermedad localizada bajo el diafragma al momento del diagnóstico ⁽²²⁾.

En cuanto a los síntomas sistémicos encontramos que se presentó algún síntoma B en el 50% de los pacientes al momento del diagnóstico. La triada sintomática se encontró en 18.9% de los pacientes. Contamos con referencias previas de que 30% de los pacientes cuenta con estos síntomas en reportes previos de países en vías de desarrollo, nosotros tuvimos una frecuencia discretamente menor ^(1,22).

Otros datos clínicos que se encontraron fueron: palidez en el 33% de los casos, dolor óseo en 4%, dificultad respiratoria en 10%, tos en 15% y fatiga en 33%, cefalea en 14% similar a lo reportado de manera internacional. Cabe mencionar que la fatiga, palidez e infecciones de vías aéreas superiores eran síntomas iniciales referidos frecuentemente por los padres como el motivo de consulta. No contamos con referencias previas en relación a esta sintomatología. Nosotros encontramos que el 50% de nuestros pacientes presentaban al menos un síntoma sistémico en la primera evaluación médica. Se reporto la presencia de síndrome de vena cava superior en 4% de nuestros pacientes como presentación inicial de la enfermedad.

Es importante comentar que la sintomatología secundaria a liberación de citosinas descrita tradicionalmente como prurito y urticaria se presento en 3% de los pacientes y el 7% de pacientes debutó con sintomatología gastrointestinal. La adenomegalia fue la característica clínica única en 22.8% de los pacientes, lo que exige un alto grado de sospecha clínica para atender al paciente oportunamente.

Dentro de los signos encontrados en la primera evaluación se documentó hepatomegalia en 21% de los pacientes y esplenomegalia en 18% que son un dato indirecto de presentación clínica en estadios avanzados. Ambas características se presentaron en 15.7%.

Se reportó masa mediastinal en el 18% de los pacientes en la primera evaluación documentada en la radiografía de tórax. En estudios descriptivos previos se ha encontrado menor porcentaje de afección mediastinal reportando 9% ⁽²²⁾ esto puede ser explicado por atención tardía de los pacientes, secundario a una latencia prolongada para la referencia a atención médica.

La variedad histológica del Linfoma de Hodgkin presenta variaciones en su frecuencia de acuerdo a la situación socioeconómica. Los países desarrollados refieren que la histología más frecuente es Celularidad mixta en el 56% de los casos y en países en vías en desarrollo la histología predominante es la Esclerosis nodular. En nuestra serie la histología que encontramos con mayor frecuencia fue esclerosis nodular en el 64% de los casos, característica que comparte con estudios previos de otros países en vías de desarrollo como India, Brasil y Turquía ^(22,30).

Se encontró serología positiva para Epstein Barr en 27.5% (n=35) aunque únicamente se encontró determinación de inmunoglobulinas y/o carga viral reportada en el expediente en el 30.7% de nuestra población (n=39). Esto es consecuencia de que desconocemos el estado serológico de nuestros pacientes incluidos durante los primeros años ya que la determinación se realiza de forma sistemática a partir del año 2000. Sin embargo al tomar en cuenta a los pacientes que contaban con determinación de inmunoglobulinas para este agente encontramos que el 89.7% de los pacientes contaban con serología positiva. En estudios previos de países latinoamericanos se ha encontrado que la serología para virus Epstein Bar es positiva en 30-40% presentando diferencia en la incidencia al separar por grupos de edad encontrando una mayor positividad en menores de 10 años. Nosotros encontramos que de los pacientes con determinación de serología el 61.5% tenían una edad ≤ 10 años ^(1,29)

No podemos establecer el porcentaje de positividad en estos separando a los pacientes en estos dos grupos de edad.

En relación al estadio clínico se reportó 45% de pacientes en estadios tempranos vs 55% en estadios avanzados. Los estudios previos pueden tener variaciones en estos porcentajes, lo que está ligado a la calidad de la atención médica y acceso a los servicios de salud. Büyükpamuc en Turquía reporta 42% de estadios avanzados (III y IV). Nosotros consideramos que tenemos cierto sesgo en cuanto a que contamos con un alto porcentaje de etapas avanzadas ya que somos un centro de referencia nacional para la atención de esta patología y muchas veces los pacientes son atendidos en otros centros cuando presentan etapas tempranas y se refieren a nuestra unidad para tratamiento multimodal con radioterapia y quimioterapia cuando su estadio es avanzado ^(22,28).

Es importante hacer notar que existe un periodo de latencia entre el momento en que los familiares o el paciente notan las adenomegalias y el tiempo de atención médica en un centro especializado como nuestro Instituto.

Consideramos que el tiempo de latencia que encontramos en nuestra población (318 días \pm DE 507.5) es concordante con estudios previos y hace relevante la necesidad de sensibilizar a los médicos de primer contacto: médicos generales y pediatras en la importancia de evaluar objetivamente las adenomegalias en pacientes pediátricos que son un signo común a muchas patologías, en su mayoría no neoplásicas (infecciosas).

Sin embargo ante casos en que las adenopatías no mejoran con tratamiento anti inflamatorio convencional es necesario descartar las causas neoplásicas y referirlas oportunamente para ofrecer a los pacientes un diagnóstico en etapas tempranas, mejorar la supervivencia y disminuir la intensidad de la quimioterapia.

En relación al tratamiento la mayoría de los pacientes utilizaron esquemas estandarizados a nivel internacional como son VAMP (Vinblastina, Doxorubicina, Metotrexate, Prednisona) para los pacientes incluidos en los primeros años del estudio, ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina), COP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona). Se realizó trasplante de progenitores hematopoyéticos en 2% de los pacientes que habían mostrado recaída de Linfoma de Hodgkin.

Se realizó un análisis separando a los pacientes por grupo de edad en menores de 5 años y mayores de esta edad encontrando que no existieron diferencias significativas en cuanto a las características clínicas de los pacientes pese a que se ha reportado en la literatura que el comportamiento biológico puede ser diferente en estos grupos que presentan un alto porcentaje de positividad a Virus Epstein Bar. La histología que predominó en los pacientes menores de 5 años también fue Esclerosis Nodular.

En relación a los estudios de laboratorio del momento del diagnóstico encontramos que el 37% (n=42) de los pacientes presentaron alguna alteración la biometría hemática de ingreso. La característica mas común fue anemia (definida como Hemoglobina > 11g/dL) en el 23.6% de los pacientes. Otras alteraciones encontradas fueron leucocitosis en 14.1%, leucopenia en 21.2%, neutropenia en 5.2%, linfopenia en 20%, linfocitosis en 3.9%, monocitosis en 8.6% y eosinofilia en 5.5% de los casos. Todas estas alteraciones son inespecíficas y únicamente representan un parámetro indirecto de la afección a médula ósea en conjunto con las alteraciones derivadas de las múltiples citosinas sobre el tejido hematopoyético.

Otros parámetros que se estudiaron en nuestra serie fueron reactantes de fase aguda como Deshidrogenasa láctica que se encontró >500mg/dL en el 3.9% de los casos.

La fosfatasa alcalina se encontró elevada ($>200\text{mg/dL}$) en 29.1%. Solo se encontró determinación de Velocidad de sedimentación globular al ingreso en el 14.9% ($n=19$) de los pacientes ya que los primeros pacientes incluidos en nuestra serie no contaban con determinación al ingreso pues no se había identificado como un reactante de fase aguda útil en la monitorización del Linfoma de Hodgkin. Del total de pacientes con esta determinación, se encontró que en 14 casos había una VSG > 20 .

Únicamente se determinó Proteína C reactiva en 11% de los cuales el 6.3% se encontró PCR > 10 , en algunos casos se solicitó por la sospecha de proceso infeccioso por lo que no podemos atribuir que esta elevación corresponda exclusivamente a Linfoma de Hodgkin.

En relación a la Supervivencia encontramos que independientemente de la etapa clínica, el 69% de los pacientes se encontraba vivo sin enfermedad al momento del estudio. Se presentaron en total 4 defunciones (3.1%), de ellas 2 casos correspondieron a causas infecciosas, 1 caso secundario a falla hepática y en el último caso no se documentó la etiología. Con esto podemos concluir que el tratamiento multimodal que incluye quimioterapia, radioterapia fue efectivo aún para los estadios avanzados con quimioterapia ajustada al riesgo que disminuye considerablemente la toxicidad inducida por fármacos.

Este estudio nos presenta un panorama general de la presentación clínica de pacientes pediátricos mexicanos en un centro de Referencia Nacional y puntualiza la importancia de conocer la sintomatología inicial y los hallazgos de exámenes paraclínicos que nos hacen sospechar en Linfoma de Hodgkin con lo que pretendemos informar a los médicos de primer contacto para incrementar la sospecha diagnóstica y detectar a los pacientes en estadios tempranos.

En el futuro será necesario llevar a cabo estudios prospectivos que nos orienten acerca del beneficio de utilizar los reactantes de fase aguda en la monitorización de los pacientes y analizar si la divulgación de la información lleva a detección oportuna y mejor pronóstico para nuestros pacientes con Linfoma de Hodgkin.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Ene 13	Feb 13	Mar 13	Abr 13	May 13	Jun 13	Jul 13	Ago 13	Sep 13	Oct 13	Nov 13	Dic 13
Diseño metodológico	X	X	X	X	X	X						
Revisión por comité de investigación y enseñanza							X	X				
Recolección de datos								X	X			
Análisis de resultados										X	X	
Publicación de resultados											X	X

REFERENCIAS

1. Dinand V, Arya LS. Epidemiology of Childhood Hodgkin's Disease: Is it Different in Developing Countries?. *Indian Pediatr.* 2006 Feb;43(2):141-7.
2. 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
3. Greffe BS, Graham DG, Quinones RR et al. Enfermedad de Hodgkin. En: Hay WW, Levin MJ, Sonheimer JM et al. *Diagnostico y tratamiento pediátricos.* México: Lange McGraw-Hill; 2009. p 864-65
4. De Alarcón PA, Kuppers R, Yahalom J et al. Advances in biology, diagnostics, and treatment of Hodgkin's disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* Jan 2006;12(1 Suppl 1): p 66-76
5. Alvaro-Meca A, Micheloud D, Jensen J et al. Epidemiologic trends of cancer diagnoses among HIV-infected children in Spain from 1997 to 2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Sep;30(9):764-768.
6. Gaini RM, Romagnoli M, Sala A et al. Lymphomas of head and neck in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Dec;73 Suppl 1:S65-70.
7. Palma I, Sánchez AE, Jiménez-Hernández E et al. Detection of Epstein-Barr Virus and Genotyping Based on EBNA2 Protein in Mexican Patients With Hodgkin Lymphoma: A Comparative Study in Children and Adults. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013 Jun;13(3):266-272.
8. Xiros N, Binder T, Anger B et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 1988;40(5):437-441.
9. Olaya VA, Arias R, Rivera LR. Linfoma de Hodgkin en pacientes menores de 10 años. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis 2000.
10. Sánchez de Toledo J. Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin. *Pediatr Integral* 2008; 12(6): 563-572.
11. 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. *Boletín médico del Hospital Infantil de México* 2007; 66(1), 60-67.
12. Vela-Casas F. Linfomas no Hodgkin y Linfoma de Hodgkin. *Pediatr Integral* 2004; VIII(6):475-486.

13. Kelly KM. Management of children with high-risk Hodgkin lymphoma. Review. *Br J Haematol*. 2012; 157(1):3-13.
14. Chera BS, Olivier K, Morris CG et al. Clinical presentation and outcomes of lymphocyte-predominant Hodgkin disease at the University of Florida. *Am J Clin Oncol*. 2007; 30(6):601-606.
15. Bazzeh F, Rihani R, Howard S et al. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: an analysis of 21 734 cases. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51(12):2198-2207.
16. Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Gallo G et al. Hodgkin disease in children: results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. *Med Pediatr Oncol*. 1997; 29(6):544-552.
17. Carbone A, Spina M, Gloghini A, et al. Classical Hodgkin's lymphoma arising in different host's conditions: pathobiology parameters, therapeutic options, and outcome. *Am J Hematol*. 2011; 86(2):170-179.
18. Singh P, Bakhshi S. Osseous involvement in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Indian J Pediatr*. 2010;77(5):565-566.
19. Urasinski T, Kamienska E, Gawlikowska-Sroka A et al. Pediatric pulmonary Hodgkin lymphoma: analysis of 10 years data from a single center. *Eur J Med Res*. 2010; 15 Suppl 2:206-210
20. Rich BS, McEvoy MP, Honeyman JN, et al. Hodgkin lymphoma presenting with chest wall involvement: a case series. *J Pediatr Surg*. 2011; 46(9):1835
21. Farruggia P, Trizzino A, Maringhini S. Hodgkin lymphoma and nephrotic syndrome in childhood. *Indian J Pediatr*. 2010; 77(10):1147-1149.
22. Büyükpamuc M, Varan A, Akyüz C et al. The treatment of childhood Hodgkin lymphoma: Improved survival in a developing country. *Acta Oncologica*, 2009; 48: 44-51
23. Kriauchiunas RI. Individual prognosis in children with Hodgkin's disease. *Vopr Onkol*. 1984; 30(6):37-40.
24. Küpeli S, Kara F, Akyüz C et al. Eosinophilia and multifocal vertebral involvement with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55(3):560-561.
25. Gupta SK, Shukla VK, Gupta V et al. Serum trace elements and Cu/Zn ratio in malignant lymphomas in children. *J Trop Pediatr*. 1994; 40(3):185-187.
26. Büyükpamukçu M, Hazar V, Tinaztepe K, et al. Hodgkin's disease and renal paraneoplastic syndromes in childhood. *Turk J Pediatr*. 2000; 42(2):109-114.

27. Elgui de Oliveira D, Bacchi MM, Abreu ES et al. Hodgkin disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil: characterization of clinicopathologic aspects and relationship with Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(1):25-30.
28. Togo B, Traoré F, Togo AP, et al. Hodgkin Lymphoma at the Paediatric Oncology Unit of Gabriel Touré Teaching Hospital, Bamako, Mali: 5-Year Experience. *Advances in Hematology* 2011; 327-337
29. Stefan DC, Stones D, DippenardA et al. Ethnicity and characteristics of Hodgkin lymphoma in children. *Pediatric Blood and Cancer* 2009; 52(2) 182-185.
30. Barros MH, Hassan R, Niedobitek G. Disease patterns in pediatric classical Hodgkin Lymphoma: a report from a developing área in Brazil. *Hematol Oncol* 2011; 29:190-195.



ANEXO I HOJA 1
MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO DE PACIENTES PEDIATRICOS MEXICANOS CON LINFOMA DE
HODGKIN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____ Sexo: M ___ F ___ Registro: _____

1) Lugar de origen: _____ Fecha de nacimiento: ___/___/___ (día/mes/año) Inicio síntomas: ___/___/___
 Fecha diagnóstico: ___/___/___ Lugar de diagnóstico: ___ INP ___ Otro: _____
 Fecha ingreso INP: ___/___/___ Edad al diagnóstico: ___ años ___ meses Peso al dx: ___ kg Talla al dx: ___ cm.

2) SINTOMATOLOGIA INICIAL:
 ___ Adenopatía ----->
 ___ Masa mediastinal
 Síntomas B: ___ Fiebre
 ___ Diaforesis
 ___ Pérdida de peso (___ KG)
 ___ Otro: _____

2.A) LOCALIZACIÓN ADENOPATÍAS:
 ___ Cervical ___ Poplitea
 ___ Axilar ___ EpitrocLEAR
 ___ Supraclavicular
 ___ Inguinal
 ___ Otro: _____
 ___ No consignado

Adenopatía dolorosa: ___ SI ___ NO
 Lado afectado: ___ Derecho ___ Izquierdo ___ Ambos
 Tamaño de adenopatía al dx: _____ cm

3) Sitio de Afección Primaria:
 ___ Cervical
 ___ Axilar
 ___ Supraclavicular
 ___ Mediastinal
 ___ Abdominal
 ___ Inguinal
 ___ Otro: _____
 ___ No consignado

CONSISTENCIA:
 ___ Blando
 ___ Duro
 ___ Renitente
 ___ Otro: _____
 ___ No consignado
 TIEMPO DE CRECIMIENTO: _____
 TAMAÑO AL INGRESO INP: _____

4) Variedad histológica (clásica):
 ___ Predominio linfocítico ___ Esclerosis nodular ___ No consignado
 ___ Celularidad mixta ___ Depresión linfocitaria

SINTOMAS PRESENTES AL INGRESO A INP:

	Positivo	Negativo	No consignado
Perdida de peso			
Fiebre			
Diaforesis			
Dolor óseo			
Dificultad respiratoria			
Prurito			
Urticaria			
Cefalea			
Disnea			
Tos			
Fatiga			
Dolor torácico			
Sx de vena cava sup			

ETAPA CLÍNICA _____

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____

Registro: _____

EXPLORACIÓN FÍSICA y RADIOGRAFICA			
	Positivo	Negativo	No consignado
Hepatomegalia			
Esplenomegalia			
Masa mediastinal			

Características de Laboratorio

DHL: _____ mg/dl
 FA _____ mg/dl

VSG: _____ mm/h
 PCR _____ mg/L

Albúmina _____ gr/dL
 Creatinina _____ gr/dL

BIOMETRÍA HEMATICA:

Hb: _____ gr/dl
 Neutrófilos _____ u/L
 Monocitos _____ u/L
 Plaquetas _____ u/L

Leucocitos: _____ u/L
 Linfocitos: _____ u/L
 Eosinófilos _____ u/L

Coagulacion :

TP: _____ (%)
 TTP: _____
 INR: _____
 Coombs directo: _____
 Proteinuria: _____

TRATAMIENTO RECIBIDO Y FECHA: _____

FECHA INICIO VIGILANCIA: ____/____/____

Recaída: **Fecha:** ____/____/____ **Sitio de recaída:** _____

Fecha de ultima visita: ____/____/____

Comportamiento clínico a la ultima visita

- Curación
- Respuesta parcial
- Enfermedad estable
- Progresión
- No consignado

Desenlace:

- Vivo con enfermedad
- Vivo sin enfermedad
- Muerto con enfermedad
- Muerto sin enfermedad
- No consignado

Fecha de defunción: ____/____/____ (día/mes/año) Causa: _____