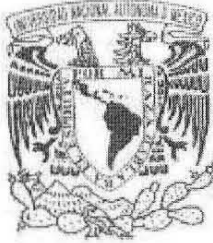


IRMAS.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA HISTOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, COMPLICACIONES Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN EN EL
PERIODO ENERO 2010-JUNIO 2014.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DR. FREDENET OVIEL MENDOZA CAMARGO

**TUTOR ACADÉMICO
DR. IVAN CASTORENA VILLA**

**TUTOR METODOLÓGICO
DRA. GABRIELA HERNANDEZ PLIEGO,**

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DEL 2016.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS.

DRA REBECA GOMEZ CHICO VELASCO.

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO.



DR. IVAN CASTORENA VILLA

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA.



DRA. GABRIELA HERNADEZ PLIEGO.

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA.

DEDICATORIAS.

A mi madre cariñosa y abnegada, que nunca perdió la confianza en mí, que con su amor incondicional me hizo ser la persona que soy hoy.

A mi padre que con su temple y mano dura, pero sobreprotectora, me mostró que aunque los caminos son sinuosos siempre es posible transitarlos para llegar a la meta.

A mi novia, ahora prometida y futura esposa, que por tanto tiempo ha compartido mis sueños y los ha hecho suyos, por no dejar de apoyarme, ni creer en mí, a pesar de las adversidades, te amo.

Gracias por su amor, confianza y apoyo incondicional.

INDICE

INTRODUCCION.....	6
ANTECEDENTES.....	9
MARCO TEÓRICO.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
JUSTIFICACION.....	26
OBJETIVOS.....	27
HIPOTESIS.....	28
METODOS.....	29
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	32
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	33
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSION.....	44
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	45
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	46
BIBLIOGRAFIA.....	47
ANEXOS.....	48

RESUMEN.

Los Linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linforeticoendotelial, que ocupan el tercer lugar en frecuencia del cáncer en la edad pediátrica. El 40% de los linfomas son de tipo Hodgkin y el 60% restante corresponde a los de tipo no Hodgkin. Los cuales pueden originarse en cualquier sitio que contenga tejido linfoide, rara vez se encuentran diseminado a medula ósea y sistema nervioso central. Dependiendo del estadio de la enfermedad dependerá el tratamiento propuesto, pudiendo alcanzar tasas de supervivencia hasta del 95% en un estado localizado (EI, II), mientras que en estadios avanzados (EIII, IV) se alcanzan tasas de 80 a 90%. **Objetivo General.** Describir los tipos histológicos más frecuentes, las características clínicas, así como la frecuencia de muertes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero el 2010 a julio del 2015. **Resultados** De los 27 pacientes con Linfoma no Hodgkin atendidos en el servicio de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se identificó que el grupo de edad que más predominio estuvo en rango 6 a 12 años, fue más predominante dentro del sexo masculino que en el femenino en una proporción de 2:1; el tipo celular que se obtuvo con mayor frecuencia fue el de células B maduras obteniéndose un porcentaje de 40.7%; el estadio clínico identificado fue el tipo IV con un porcentaje del 44.4%; en cuanto a la localización, la región conformada por cabeza y cuello fue el sitio que se idéntico con mayor frecuencia con un 51.9%; Los síntomas B estuvieron presentes únicamente en el 25.9% de la población estudiada, identificándose con mayor frecuencia la fiebre con un 74.1%; de los síntomas agregados se identificaron a las adenopatías, de estas las menores de 2.5 cm fueron las que predominaron con un porcentaje del 29.6%. En cuanto a las características bioquímicas identificadas en la Biometría hemática al ingreso se reportó neutropenia en in 25.9%, predominando la Bh sin alteraciones con un 44.4%, de igual manera la DHL identificada al inicio del diagnóstico fue dentro de rangos normales con un 66.7%; Se logró identificar que el 85.2% de los pacientes presentaron lisis tumoral; el estudio imagenológico que se realizó con mayor frecuencia al diagnóstico fue la TAC de 3 regiones; el protocolo de Quimioterapia más utilizado fue el LMB 96 con un 44.4%, obteniéndose una respuesta completa en el 55.6% de los pacientes a la primera línea de tratamiento, únicamente un 18.5% necesito segunda línea de QT. Las complicaciones asociadas a la QT más representativas fueron las de tipo infeccioso con un 29.6%, sin embargo el 44.4% no presentó ninguna alteración. Es presente estudio es un estudio global con los datos generales de los 5 años más recientes, de los 3 principales grupos de LNH de acuerdo a la que ofrece un panorama de los resultados más sobresalientes del diagnóstico y tratamiento. **Conclusiones** En la epidemiología del paciente por sexo (Masculino) y la edad de presentación así como la región anatómica de cabeza cuello como sitio primario coinciden con lo que está documentado en otros países (Estados Unidos, Francia, Inglaterra, Alemania). En nuestro instituto el porcentaje de presentación de LNH B maduras (Burkit y difuso de células grandes) así como de LNH de células precursoras (Linfoma linfoblástico) es igual a la literatura, pero llama la atención que los LNH de células T maduras (Anaplásico de células grandes) se reporta en 30% (intervalo internacional de 10 a 20%), este tipo de LNH es agresivo y con menor respuesta al tratamiento, lo cual puede ser causa de la supervivencia menor reportada en nuestro análisis. En nuestro medio (país en vías de desarrollo) encontramos en el análisis que el 85% de los casos se encuentran en estadios avanzados (III y IV) lo cual es similar reporte internacional, pero en nuestro caso, este rubro si afecta el pronóstico en la supervivencia. Finalmente es necesario realizar un estudio que analice con detalle factores de riesgo y factores pronósticos que estén afectando la supervivencia, ya que los esquemas de quimioterapia de acuerdo a los protocolos se aplican de forma integral y sin modificaciones de la dosis e intensidad.

INTRODUCCIÓN

LINFOMA NO HODGKIN.

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de trastornos neoplásicos en los que los linfocitos malignos se han detenido en diversas etapas de diferenciación y han adquirido la capacidad de proliferar, evadir el sistema inmune del huésped, y evitar la muerte celular programada (apoptosis celular) (2)

Es una colección diversa, de diferentes linfomas que incluye todos los linfomas malignos que no están clasificados como Linfoma de Hodgkin (LH). Clínicamente, se ha reconocido desde hace muchos años que el LNH infantil es una enfermedad mucho más sistémica que el LH, con difusión hematológica un tanto más parecida a lo que se observa en la leucemia. Estudios para detectar enfermedad mínima han demostrado ahora que en los niños los LNH implican células que normalmente circulan en todo el cuerpo y tienden a ser enfermedades sistémicas desde el principio. Esta naturaleza sistémica de LNH infantil ha llevado a realizar un sistema diferente para la estadificación clínica y las estrategias de tratamiento que difiere de los LH y LNH observados en pacientes adultos.(2)

En los países desarrollados, más del 80% de los niños con LNH, ahora se puede curar con terapia moderna, incluso los pacientes con enfermedad ampliamente diseminada. Es notable, sin embargo, que estos extraordinarios avances no son debido al desarrollo de nuevos agentes más eficaces, ya que todos los medicamentos que aparecen en los protocolos de tratamiento modernos fueron descubiertos a principios de 1970. Más bien los sistemas de clasificación se volvieron más racionales, hubo mejoras en las estadificaciones de riesgo clínicos; así como avances en la atención y apoyo para reducir las complicaciones potencialmente mortales de los LNH y de la terapia; y sobre todo una aplicación más racional de la quimioterapia con el desarrollo empírico de regímenes intensivos para niños que se presentan con enfermedad en estadio avanzado, han contribuido a la mejora de los resultados en niños con LNH. Sin embargo, el futuro requiere que los nuevos enfoques y nuevos agentes que se desarrollen no solo obtengan resultados, sino también para reducir las consecuencias agudas y a largo plazo del tratamiento. (2)

HISTORIA.

En 1832 Thomas Hodgkin publicó un artículo titulado: "Sobre algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo" En su artículo, describió detalladamente el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo, rechazando la posibilidad de que su afectación fuera originada por cualquier etiología primaria inflamatoria, cancerosa o tuberculosa. Aunque en 1831 los términos de neoplasia y malignidad todavía no estaban muy bien establecidos, atribuyó estas alteraciones a un proceso originado directamente en estas estructuras. En 1865 Wilks publicó su tercer artículo sobre la enfermedad, donde inmortalizó a Hodgkin con el título: "Casos de agrandamiento de ganglios linfáticos y el bazo, (o, enfermedad de Hodgkin) con comentarios"; esta fue la primera aparición de uno de los epónimos más conocidos en el mundo de la medicina. En la segunda mitad del siglo XIX muchos investigadores en Alemania, Francia e Inglaterra, describieron la presencia de células gigantes con dos o tres núcleos en pacientes con adenomegalias y Greenfield realizó la primera ilustración de estas células en 1878, aunque sin mucho detalle. Actualmente se le atribuyen a Carl Sternberg y Dorothy Reed la descripción histopatológica definitiva característica de la enfermedad, denominándola célula de Reed-Sternberg. (3)

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de linfoma en niños varía según la edad y varía considerablemente en las diferentes regiones del mundo. En los Estados Unidos y en los países desarrollados, el linfoma maligno incluyendo tanto el LNH y LH comprende el tercer grupo más común de los tumores malignos en los niños después de las leucemias y los tumores cerebrales y representan el 15% de todos los tumores malignos en niños menores de 20 años. El LNH es más común que la LH en niños menores de 10 años, pero la incidencia relativa de LH aumenta rápidamente en los niños mayores de 10 años, por lo que la incidencia es casi el doble de la de LNH en niños entre las edades de 15 y 19. En los Estados Unidos, se diagnostican unos 800 casos nuevos de LNH anuales. La incidencia es de aproximadamente 10 casos por millón de personas por año, sin embargo la observada en niños y adolescentes varía según la edad, la histología, el sexo y la raza. A pesar de que no hay una edad pico definida, el LNH infantil se presenta generalmente en la segunda década de vida y no es frecuente en niños menores de 3 años. (5)

El LNH en los lactantes es muy poco frecuente (1% en los ensayos Berlín-Frankfurt-Münster [BFM] de 1986 a 2002). Hay un predominio masculino marcado en los grupos de edad, pero particularmente en los niños menores de 15 años en los cuales las tres cuartas partes de los casos ocurren en varones; el LNH se desarrolla niños menores de 5 años y que representa sólo el 3% de los cánceres, pero la incidencia del LNH incrementa de manera constante durante toda la vida, lo que representa el 8% y el 9% de los cánceres en niños mayores de 10 años. Por otra parte, la incidencia específica por edad de los LNH varía según el subtipo histológico de LNH. El linfoma de Burkitt (LB) característicamente ocurre en niños entre las edades de 5 y 15 años, mientras que la incidencia de linfoma linfoblástico (LL) es razonablemente constante en todos los grupos de edad.(5)

El Linfoma de Células grandes, el linfoma difuso de células grandes tipo-B (DLBCL), y el linfoma anaplásico de células grandes(LACG) se producen con mayor frecuencia en niños mayores y adolescentes, lo que demuestra una incremento constante en la incidencia durante toda la infancia y particularmente el grupo de edad de 15 a 19 años. Tanto la incidencia y la frecuencia relativa de los diferentes subtipos de LNH también varían considerablemente en diferentes partes del mundo; en el África ecuatorial, los linfomas representan casi la mitad de los cánceres de la infancia, lo que refleja la alta incidencia de LB y la relativa escases de LL en esta región. En los adultos, la incidencia global de LNH ha aumentado con el tiempo, una tendencia que también se observa en el grupo de edad de 15 a 19 años y en adultos jóvenes mayores de 20 años; Sin embargo, esta se ha mantenido relativamente estable en los niños más pequeños.(5)

En relación al grupo étnico la incidencia del LNH es más alta en blancos que en estadounidenses de origen africano y el linfoma de Burkitt es más frecuente en blancos no hispanos (3,2 casos/millón años-persona) que en blancos hispanos (2,0 casos/millón años-persona). Se conoce relativamente poco sobre la epidemiología del LNH sin embargo, la inmunodeficiencia, tanto congénita como adquirida (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] o la inmunodeficiencia posterior a un trasplante), aumenta el riesgo de LNH. El virus de Epstein-Barr (VEB) se relaciona con la mayoría de los casos observados de LNH en la población inmunodeficiente. (5)

Aunque 85% o más de los linfomas de Burkitt se relacionan con el VEB endémico en el África, aproximadamente 15% de los casos en Europa o los Estados Unidos tendrán el VEB que se puede detectar en el tejido tumoral. El LNH que se presenta como una neoplasia maligna secundaria es poco frecuente en el ámbito de pediátrico. En una revisión retrospectiva del German Childhood Cancer Registry, se identificaron 11 casos (0,3%) de 2.968 niños recién diagnosticados con LNH mayores de 20 años que presentaban una neoplasia maligna secundaria. En esta pequeña cohorte, el resultado fue similar al de los pacientes de LNH de novo cuando se trataron con tratamiento estándar. (5)

La etiología de la NHL es en gran parte desconocida. Los estudios epidemiológicos que evalúan las exposiciones prenatales y postnatales no han sido exitosas en su mayor parte, y las exposiciones estudiadas hasta la fecha no se han asociado con un mayor riesgo de linfoma. El uso de pesticidas en el hogar se ha afirmado como de riesgo para linfoma no Hodgkin, aunque ningún agente específico ha sido identificado. La exposición a las drogas y la radiación no han demostrado ser los principales factores de riesgo para la LNH (excepto medicamentos inmunosupresores). (5)

ANTECEDENTES.

PATOLOGÍA.

El cáncer es el resultado de la expresión inapropiada o no regulada de un gen (o ambos), ya sea en el momento equivocado en el ciclo de una célula o en la celda equivocada; de las combinaciones anormales de genes que producen proteínas que normalmente no están presentes en las células; o la pérdida de la expresión de genes y sus productos necesarios para el control celular. Las dos primeras categorías abarcan los proto-oncogenes y oncogenes, y el último comprende los genes supresores de tumores. Los linfomas surgen a partir de precursores de linfocitos en las diversas etapas de la maduración, principalmente debido a errores en el control de factor de transcripción y de la producción como consecuencia de proto-oncogenes y oncogenes. Las células T y B temprana normalmente empalman los diferentes segmentos de la inmunoglobulina y de células T del receptor (TCR) de los genes para generar las diversas proteínas capaces de unirse a antígenos extraños. En los cánceres linfoides, este sistema va mal debido a la yuxtaposición inadvertida de los genes de TCR (proto-oncogenes) a una de estas regiones. Esto conduce a la expresión anormal y no regulada de este gen (ahora un oncogén) y la producción de su oncoproteína. Esta oncoproteína finalmente conduce a la transformación maligna de la célula por una variedad de mecanismos y por lo tanto su crecimiento descontrolado. Este proceso neoplásico se produce normalmente como resultado de translocaciones cromosómicas no aleatorias o inversiones, aunque deleciones e inserciones de secuencias de ADN probablemente contribuyen también a la transformación maligna. (2)

FACTORES DE RIESGO.

Las diferencias en las tasas de incidencia de acuerdo a las zonas geográficas, de género, edad y origen étnico dan pistas sobre la causa y la patogénesis de la LNH infantil, ya que reflejan las diferencias en la exposición a los factores ambientales y la predisposición genética. La hipótesis conceptual incluye alteraciones genéticas específicas de la enfermedad con impacto significativo en la patogénesis de que podría ser inducida por agentes o infecciones ambientales. Factores dependientes del huésped, tales como polimorfismos genéticos o defectos genéticos heredados pueden modificar los efectos metabólicos y mutagénicos de los factores ambientales, así como la respuesta inmune a células con transformación maligna. (4)

TENDENCIAS TEMPORALES EN LAS TASAS DE INCIDENCIA.

Los datos sobre las tendencias temporales de la incidencia de los LNH infantiles son inconsistentes. En el Sistema de Información de Cáncer Infantil (Automated ACCIS) en Europa, las tasas de incidencia de linfoma no Hodgkin en la infancia y la adolescencia aumentó en el periodo comprendido entre 1978 a 1997 en un 0,9% / año en promedio, siendo mayor el aumento en adolescentes. Por el contrario, hubo poca variación en las tasas de incidencia de LNH infantil en el período entre 1975-1995 en el programa de registro SEER EE.UU. Además, en los registros europeos nacionales y regionales individuales, no se observó aumento de la incidencia de LNH en la infancia. Por lo tanto, no está claro qué cambios en los diagnósticos específicos, la clasificación, la información y la metodología pueden contribuir a los cambios en las tasas de incidencia. (4)

EDAD.

En todos los registros, la tasa de incidencia aumenta con la edad. LNH es poco frecuente en los niños y las tasas de incidencia aumentan constantemente durante la niñez y la adolescencia. (4)

GÉNERO.

En todos los registros, las tasas de incidencia de LNH son más altas en hombres que en mujeres, por lo general por un factor de 2. La relación hombre-mujer varía considerablemente entre los diferentes subtipos de LNH. Si hay predominio masculino en la mayoría de los subtipos, esto refleja las diferencias hormonales en lugar de la pérdida de un gen supresor de tumores ligada al cromosoma X, el cual aún queda por determinar. (4)

ETNICIDAD Y PREDISPOSICIÓN GENÉTICA.

En el programa SEER EE.UU., la tasa de incidencia en niños blancos es más alta en comparación con los niños negros, lo que indica la variación en la susceptibilidad por la etnia. Un posible papel de la susceptibilidad genética se sustenta en la observación de que la descendencia de origen israelí de los migrantes a Israel desde el norte de África conservan la alta tasa de incidencia de LNH observada en esos países. (5)

PREDISPOSICIÓN FAMILIAR.

En los adultos, un mayor riesgo de LNH se ha descrito en los familiares de primer grado de pacientes con enfermedades hematopoyéticas malignas. Hasta el momento, no hay estudios más grandes disponibles sobre el riesgo familiar de LNH infantil, a excepción de los clásicos síndromes hereditarios conocidos que predisponen el LNH.

La inmunodeficiencia heredada es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de la LNH durante la infancia, y el LNH es el cáncer más frecuente en los niños con estos trastornos, a excepción de la deficiencia de IgA. Las inmunodeficiencias más importantes asociadas a LNH son la ataxia telangiectasia (ATM), el síndrome de Nijmegen (NBS), y el síndrome de Bloom, que se caracterizan por el aumento de la inestabilidad cromosómica, que apunta a una posible regulación defectuosa de inmunoglobulinas y reordenamiento del gen del receptor de las células T en los pacientes. Hasta un 15% de los niños afectados por ATM desarrollan LNH durante la infancia. Aunque las inmunodeficiencias hereditarias están presentes, sólo en una pequeña minoría de niños desarrolla LNH, sin embargo los estudios han demostrado que las alteraciones de genes heterocigotos ATM son frecuentes en LNH en pediatría. Al momento, existe poca evidencia de que las mutaciones del gen de NBS en los heterocigotos pueden tener un papel en la patogénesis del LNH en la infancia. (5)

FACTORES AMBIENTALES.

Hay evidencia creciente de que los pesticidas pueden estar asociados con un mayor riesgo de LNH en adultos, específicamente LNH que lleva a la translocación cromosómica t (14; 18). Sin embargo, la evidencia de riesgo ocupacional para el LNH infantil es insuficiente. En un estudio de casos y controles, el uso residencial de los insecticidas se asoció con el riesgo de linfoma en pediatría. En otros estudios, la historia residencial, características familiares, orden de nacimiento, y los factores maternos y perinatales, como la cesárea fueron descritos como asociados a riesgo de linfoma no Hodgkin en niños. Sin embargo, a pesar de un creciente número de estudios sobre los factores ambientales, no existen pruebas que

apoyen una asociación con el riesgo de desarrollar LNH infantil, debido a la debilidad de la metodología de la investigación. Una fuerte correlación entre un factor y un subtipo distinto LHN puede volverse borrosa en todo el grupo. (7)

Un ejemplo puede ser la correlación entre el polimorfismo de la metiltetrahidrofolato reductasa, lo que resulta en la alteración del metabolismo del ácido fólico con el riesgo de linfoma linfoblástico, sin embargo, no hay asociaciones significativas. Del mismo modo, se encontró polimorfismo de la NADPH-quinona oxidoreductasa, una enzima que protege a las células contra la mutagenicidad de los radicales libres y oxígeno tóxico, que se asocia con un mayor riesgo de LB pero no para neoplasia linfoblástica. (7)

INFECCIONES.

Denis Burkitt no sólo reconoció y describió LB como una nueva entidad, sino también estableció las bases epidemiológicas para la visión actual de su asociación con el VEB. Sin embargo Burkitt postuló por primera vez que la mayor vulnerabilidad a la oncogenicidad de VEB en esas áreas pueden ser causada por la supresión de la inmunidad por la malaria. Hallazgos posteriores revelaron que la infección de malaria se expande a las células VEB positivas de dos maneras: (1) mediante la inducción de la expansión policlonal de linfocitos B VEB positivos, y (2) por la inhibición de células T citotóxicas específicas para VEB. Por lo tanto, aunque LB fue la primera enfermedad maligna humana para la que se describe una implicación en la patogénesis del virus, el papel definitivo de la VEB aún no se ha dilucidado. (6)

En los casos LB VEB positivos, los puntos de ruptura en el cromosoma 8 de la translocación LB específica $t(8;14)$ es más frecuentemente situados fuera del locus myc, dejando intacto el gen myc, mientras que en los casos VEB negativo el punto de interrupción es predominantemente dentro de la gen myc. Esto apoya la hipótesis de que el VEB es necesario para contribuir a la disregulación de myc, pero no todos de todos los tipos de daños sobre myc derivada de VEB. (6)

Los niños infectados por el VIH tienen un riesgo 150 veces mayor de desarrollar LNH en comparación con la población general. Los LNH son las neoplasias más frecuentes que ocurren en los niños infectados por el VIH y la mayoría son de células B. El LNH puede ser incluso la primera condición definitoria de SIDA y en algunos niños, el diagnóstico de la infección por el VIH puede establecerse sólo cuando el tumor es diagnosticado. Muchos de los niños infectados por el VIH no mostraron inmunosupresión grave en el momento del diagnóstico de linfoma. (6)

SITIO DE LA ENFERMEDAD

En general, los pacientes con enfermedad en estadio bajo (es decir, tumor único extra abdominal o extra torácico, o tumor intra abdominal totalmente resecado) tienen un pronóstico excelente (tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 90%), independientemente de la histología. Los pacientes de LNH que surge en un hueso tienen un pronóstico excelente, independientemente de la histología. El compromiso testicular no afecta el pronóstico. En contraste con los adultos, el compromiso mediastínico en niños y adolescentes con LNH no linfoblástico produce un resultado inferior. Para los pacientes de linfoma de células B primario mediastínico, la SSC a 3 años es de 50 a 70% y, para los

pacientes con enfermedad en el sistema nervioso central (SNC) en el momento de la presentación, la SSC a 3 años es de 70%. (3)

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Aunque los datos citogenéticos son menos robustos que los de la leucemia infantil, se notificó que algunas anomalías cromosómicas tienen valor pronóstico. Para los pacientes de linfoma de Burkitt infantil, las anomalías citogenéticas secundarias, excepto los reordenamientos de c-myc, se relacionan con un resultado inferior y las anomalías citogenéticas que incluyen ganancia de 7q o eliminación de 13q parecen pronosticar un resultado inferior con los protocolos actuales de quimioterapia. (8)

El resultado parece ser inferior para los pacientes de linfoma difuso de células B grandes infantil que presentan un reordenamiento cromosómico en MYC (8q24). El grupo BFM informó que en los pacientes pediátricos con linfoma linfoblástico de células T, se observó una pérdida de heterocigosis en el cromosoma 6q en 12% (25 de 217) de los pacientes y se le vinculó con un pronóstico desfavorable (probabilidad de SSC 27 vs. 86%, $P < 0,0001$). Se observaron mutaciones NOTCH1 en 60% (70 de 116) de los pacientes y se vincularon con un pronóstico favorable (pSSC, 84 vs. 66%; $P = 0,021$). Se observaron mutaciones NOTCH1 que eran poco comunes en los pacientes con pérdida de heterocigosis en el 6q16. (8)

CLASIFICACIÓN

En la población pediátrica sólo hay cuatro principales subtipos de LNH en contraposición a los muchos subtipos de linfoma no Hodgkin en adultos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) divide LNH infantil en cuatro principales subtipos histológicos: Linfoma de Burkitt (LB), el linfoma difuso de células B (DLBCL), el linfoma anaplásico de células grandes (LACG), y el linfoma linfoblástico (LL). (6)

LINFOMA DE BURKITT (LB)

Fue descrito por primera vez por Dennis Burkitt en 1950 en Uganda. La clasificación de la OMS reconoce tres variantes: (1) BL esporádicos, que se producen en todo el mundo y más común en niños, adolescentes y adultos jóvenes, (2) BL endémica, que se producen principalmente en el África subsahariana y en Nueva Guinea, con un poco de clínica única y características, pero morfológicamente idéntica a BL esporádico; y (3) BL asociado a inmunodeficiencia, observado principalmente en pacientes con VIH y con menos frecuencia en el contexto de otras inmunodeficiencias. (8)

La OMS y la clasificación REAL también reconocen la entidad controversial de linfoma tipo Burkitt, con características intermedias entre BL y el linfoma de células B grandes difuso (DLBCL). El Linfoma tipo Burkitt es poco frecuente en los niños, y el valor clínico de esta clasificación no está clara. Cuando hay mayor afectación de la médula ósea del 25%, se designa leucemia de Burkitt (FAB L3 subtipo de LLA), pero se trató de forma similar al linfoma de Burkitt. (8)

Los LB esporádicos constituye aproximadamente el 35% y el 50% de los LNH infantiles y es mucho más común en niños que en niñas (4: 1), con un pico de incidencia entre los 5 y 14 años de edad. El BL endémico asociada a virus de Epstein-Barr (EBV) en más del 85% de los casos representa aproximadamente la mitad de todos los cánceres infantiles en

África ecuatorial. En contraste, con el BL esporádico el cual es más común en los Estados Unidos y Europa, y se asocia con EBV en sólo el 15% de los casos. (9)

Las tres variedades clínicas se caracterizan, histológicamente, al momento de su diagnóstico por: arquitectura difusa, aun cuando inicialmente es folicular, mitosis numerosas, áreas de necrosis y abundantes macrófagos entremezclados que le confieren el característico patrón de “cielo estrellado”. Por lo que hace al aspecto citoquímico, el citoplasma de las células tumorales muestra pironinofilia marcada con la tinción de verde metil de pironina y negatividad con PAS. En los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina o Giemsa, los de tipo endémico y esporádico muestran al citoplasma basófilo, bien delimitado, con frecuencia vacuolado y núcleos ovoides o moderadamente irregulares, con cromatina granular y varios nucléolos poco prominentes. En el tipo relacionado con inmunodeficiencias, las células neoplásicas tienen, con frecuencia, aspecto plasmo- citoide, mayor irregularidad nuclear y uno o dos nucléolos prominentes. (9)

La microscopia electrónica de transmisión confirma estos hallazgos histológicos. Sin que influya la variedad clínica, las células tumorales corresponden a linfocitos B, son positivas para IgM, kappa o lambda, CD19, CD20, CD22, CD10, BCL6, y LPM-1y Ki-67; negativas para CD5, CD23, TdT y Bcl2. En cuanto a su genotipo, muestran rearrreglo clonal de los genes en las cadenas pesadas y livianas. En la mayoría de los casos se aprecia la traslocación t (8;14) y, en menor proporción, las traslocaciones t (8;22) y (2;8). El genoma del virus de Epstein-Barr coexiste en la mayoría de los casos endémicos, en 25 a 40% de los relacionados con el VIH o SIDA y en menos de 30% de los esporádicos. (8)

El LB es un tumor maligno de crecimiento muy rápido. Los sitios primarios más comunes del LB esporádico son el abdomen y los ganglios linfáticos de la cabeza y cuello. La presentación abdominal de la enfermedad, que a menudo se asocia con náuseas, vómitos y dolor abdominal, conlleva un riesgo de perforación intestinal, obstrucción y sangrado gastrointestinal. El Linfoma abdominal a menudo surge de la obstrucción intestinal distal secundaria a la invaginación intestinal o compresión por una masa en expansión la cual comprime el intestino. El LB puede afectar los testículos, hueso, piel, médula ósea y sistema nervioso central. La participación del sistema nerviosos central en el diagnóstico, ocurre en aproximadamente el 9% de los pacientes y se asocia con un peor pronóstico. El LB endémico implica con frecuencia el abdomen, la mandíbula, la región paravertebral, órbita, y sistema nervioso central. (8)

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B

DLBCL incluye un grupo heterogéneo de neoplasias de células B transformadas, que representan el 10% y el 13% de los LNH en los niños. El llamado linfoma de células B primario mediastinal (LCBPM), ocurre en el 20% de los casos de DLBCL infancia. La incidencia de DLBCL aumenta con la edad, siendo más frecuente en la segunda década de la vida Es rara en niños menores de 4 años de edad. (9)

Aunque DLBCL es más común en niños que en las niñas (2,1: 1), la diferencia de género es menos notable que en LB. El LCBPM ocurre con mayor frecuencia en los adolescentes, sin ninguna diferencia de género. La mayor parte de los casos de DLBCL pediátricos tienen un centro germinal o postgerminal de células B maduras. Los núcleos son por lo general más de dos veces el tamaño de los linfocitos normales. Se expresan antígenos de células B, incluyendo CD19, CD20, CD22, CD79a y con o sin inmunoglobulina de superficie. (9)

La mayoría expresan CD10 y BCL6, y aproximadamente el 40% expresa BCL2. Sin embargo las translocaciones en BCL2 y BCL6 son raras en pediatría. A diferencia de adulto, los casos pediátricos rara vez demuestran la t (14; 18). Perfiles de genes han dado lugar a la subclasificación de los casos en adultos del centro germinal de células B, activado por las células B-like, y el tipo 3 (los que no pertenecen a los dos primeros grupos). (7)

La gran mayoría de los niños tienen el centro germinal de células B. Es de destacar que este fenotipo tiene un mejor pronóstico en los adultos, y los resultados DLBCL infancia son mejores que los resultados del adulto. Variantes morfológicas del DLBCL incluyen centroblástico, inmunoblástico, anaplásico y células T / histiocitos. Aunque DLBCL es claramente heterogéneo, el valor clínico de estas distinciones es claro en los niños. (7)

Se cree LCBPM que proceden de células medulares tímicas B. Antígenos de línea B y CD30 son a menudo positiva, pero las inmunoglobulinas y el HLA de clase I y II están ausentes o presentan una expresión incompleta. El MYC, BCL2 y BCL6 genes no se reorganizan. LCBPM se asocia con ganancias en el cromosoma 9p (que implican JAK2) y 2p (que implica a c-rel). El DLBCL suele ser más localizada que la LB y es menos probable que la participación de la médula ósea o SNC. La enfermedad ganglionar es más común verla en DLBCL que en LB, pero la enfermedad extranodal es frecuente. Los sitios comunes de participación son el abdomen, el mediastino, el hueso, la cabeza y el cuello, anillo de Waldeyer. El LCBPM es localmente invasivo y frecuentemente se asocia con el síndrome de VCS o compresión vías respiratorias. Los derrames pleurales o pericárdicas están presentes en aproximadamente el 40 % de los casos LCBPM y las metástasis a riñón son frecuentes. (9)

LINFOMA ANAPLASICO DE CÉLULAS GRANDES

La mayoría de los LNH infantiles previamente clasificados como linfomas de células grandes caen en la categoría de linfomas de células grandes anaplásicos (ALCLS) de acuerdo a la clasificación REAL y la OMS. Esta entidad fue descrita por primera vez en 1985 como una variante clínico-patológicas de los linfomas de células grandes con una predilección por los pacientes jóvenes. (5)

Los ALCLS se caracterizan por la proliferación de células grandes, pleomórficas con uno o más nucléolos prominentes. Las células preferentemente implican senos de los ganglios linfáticos y sitios extra ganglionares (en particular, la piel, los huesos y los tejidos blandos). Las células expresan el antígeno de membrana epitelial (EMA) y CD30 (Ki - 1) una molécula unida a la membrana de 120kd y miembro del factor de necrosis tumoral (TNF); una superfamilia de receptores previamente encontrado en asociación con la enfermedad de Hodgkin. Una forma soluble (88 - kd) de la molécula de CD30 se encuentra en altos niveles en la suero de casi todos los pacientes con una marcada elevación en ALCL. Los niveles de CD30 en pacientes con ALCL se correlaciona con un mayor riesgo de recaída, y los niveles de CD30 soluble se correlacionan con el estado de la enfermedad clínica. (5)

Los linfomas de células grandes anaplásicas se asociación reordenamientos cromosómicos relacionados con el brazo largo del cromosoma 5 en posición q35. En la mayoría de los casos, esta translocación incluye material del cromosoma 2p 23 [t (2; 5) (p23; q 35)], lo que resulta en la fusión de el MNP fosfoproteína del núcleo en el cromosoma 5q 35 a la quinasa

del linfoma anaplásico(ALK), un gen de la tirosina quinasa en el cromosoma 2p23. La expresión disregulada del ALK truncada puede contribuir a la transformación maligna.(5)

La proteína quimérica NPM-ALK es claramente oncogénica, quizás a través de la inactivación de señales apoptóticas a través del osfatidilinositol3-quinasa. Estudios biológicos ponen de manifiesto que la mayoría de casos de Ki-1+linfomas de células grandes anaplásico se derivan de la activación de Células T, aunque los casos de células no T, células no-B (células nulas) y más raramente, de células B. Basado en pruebas ampliadas para los antígenos de células T y el examen de la configuración de los genes del receptor de células T, muchos casos de células nulas son de hecho, tumores de linaje T, aunque en una minoría puede derivarse de células NK.(7)

El diagnóstico de LACG puede ser difícil y en muchos casos son inicialmente mal diagnosticados como enfermedad de Hodgkin. En muchos casos, el diagnóstico de LACG puede ser confirmado por técnicas moleculares (RT-PCR) para detectar la fusión del gen resultante de t (2; 5). Existen variantes en las que el ALK es involucrado con otros genes los cuales pueden estar asociados a otros cromosomas con lo que se limita la aplicación de la RT - PCR para el diagnóstico. (7)

Sin embargo, la translocación t (2,5) se traduce en la expresión de la proteína de fusión NPM - ALK, mientras que la variante de translocación resulta en la regulación positiva de la ALK. El anticuerpo monoclonal ALK1 que reconoce el epítipo resistente a la formalina, tanto de la proteína quimérica NPM- ALK y la ALK, de esa manera sirve como reactivo para el diagnóstico e identificación de casos de LACG. Cabe señalar que la distribución de la tinción de ALK varía en función de la translocación. Además, la expresión de ALK es una característica de respuesta inflamatoria, sin embargo, la confusión con LACG pueden ser minimizado mediante el análisis de otros marcadores hematopoyéticos, y la distinción no suele ser difícil para los patólogos. (7)

En cuanto a las manifestaciones clínicas aproximadamente un tercio de los casos se presenta como enfermedad localizada, mientras que la mayoría tiene una presentación avanzada de la enfermedad, a pesar de que la infiltración a médula ósea y el sistema nervioso central es poco común. Una presentación leucémica inusual de LACG posiblemente asociada a la variante de células pequeñas de LACG se ha descrito. Los síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso) se presentan con frecuencia en fases avanzadas en la enfermedad. Existe variedad en cuanto a los sitios de presentación, tanto nodal como extranodal pudiendo ocurrir, en el mediastino, tracto gastrointestinal, y hueso. Además, los tumores pueden invadir estructuras adyacentes y se asocia con ascitis y otros sitios intraabdominales, incluyendo riñón, el hígado y los ganglios linfáticos. El resultado de los niños con LACG en la mayoría de las series ha sido buena (con tasas de supervivencia que oscilan entre el 70% al 85%), aunque inferior a la de los niños con Burkitt y linfoma difuso de células B. (5)

LINFOMA LINFOBLÁSTICO

El linfoma linfoblástico (LBL) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) a menudo se consideran dos formas de presentación clínica de la misma enfermedad. Los pacientes con una masa y menos del 25% de linfoblastos en médula ósea se designan con LBL, mientras que los pacientes con compromiso de la médula ósea al menos del 25% tienen LLA. (5)

En contraste con LLA, más del 75% de los casos LBL demostraron un inmunofenotipo de células T precursora (LLB-T), con el resto que muestra un inmunofenotipo de células B precursoras (LBL-B). La LBL constituye el 22% y el 28% de los LNH infantiles. La LBL surge de precursores T o linfoblastos B en diferentes fases de diferenciación. La morfología es similar a la de todos, con linfoblastos de tamaño pequeño o medio y con escaso citoplasma, redondos o núcleos enrevesado, cromatina fina y nucléolos pequeños. (5)

Las células muestran positividad para ácido periódico de Schiff, positividad variable para Sudán B negro y la esterasa no es específica, así como negatividad para mieloperoxidasa. El Inmunofenotipo muestra TdT positivo. T-LBL suele ser positivo para CD7 y de superficie o citoplasmática CD3, con expresión variable de CD2, CD5, CD1a, CD4, y CD8. CD10 es más frecuente en T-LBL (40%) que T-LLA (menos de 10%), posiblemente relacionadas con la etapa de maduración. Las translocaciones cromosómicas más comunes tanto para LLB-T y LLA-B implican el gen receptor de células T (TCR) en el cromosoma 14q11 o 7q34, lo que resulta en la yuxtaposición de un gen oncogénico asociado con la región reguladora de uno de los genes de TCR y la posterior liberación del socio recíproco. Genes comunes asociadas vistos en T-LLA y T-LBL incluyen TAL1, MYC, HOX, MYB. Otras anomalías cromosómicas descritas para T-LBL y T-LLA incluyen mutaciones en NOTCH1, alteraciones del cromosoma 9p que contienen CDKN2A / CDKN2B y deleciones en el cromosoma 6p. (6)

Las características clínicas de presentación varían según el sitio primario y el alcance de propagación de la enfermedad. Los pacientes con T-LBL se presentan con frecuencia con una masa mediastínica anterior (75%), lo que puede causar síntomas respiratorios, disfagia, o síndrome de la vena cava superior. Los derrames pleurales son comunes cuando una masa mediastinal está presente, y las linfadenopatía por encima del diafragma son frecuentes de igual manera. Hueso, piel, médula ósea, sistema nervioso central (SNC), órganos abdominales, otros ganglios linfáticos y en ocasiones testículos pueden también participar. Los niños con LBL-B son menos propensos a presentarse como una masa mediastinal, pero con frecuencia se presentan como afectación cutánea. Las lesiones óseas son también comunes en LBL-B. La implicación del SNC al momento del diagnóstico se ve en 4% a 5% de los pacientes con LBL. (6)

Categorías Histopatológicas de los Linfomas en niños y adolescentes.

Linfomas de Burkitt y tipo Burkitt y otros similares	LM de células pequeñas no hendidas	Célula B madura	Intraabdominal (esporádico), mandibular (endémico), cabeza y cuello (no mandibular, esporádico), mandibular (endémico), hueso, médula ósea, SNC	t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24), t(8;22)(q24;q11)	MYC, IGH, IGK, IGL
Linfoma difuso de células B grandes	LM de células grandes	Célula B madura; quizás CD30+	Nodular, abdominal, hueso, SNC primario (cuando se relaciona con inmunodeficiencia), mediastínico	No se identificó anomalía citogenética persistente	
Linfoma linfoblástico, leucemia de célula T precursoras o linfoma de células B precursoras	Linfoblástico irregular y no irregular	Célula pre - T	Médula ósea, mediastino	<i>MTS1/p16ink4a</i> ; Eliminación <i>TAL1</i> t(1;14)(p34; q11), t(11;14)(p13;q11)	<i>TAL1, TCRAO, RHOMB1, HOX11</i>
		Célula pre-B	Piel, hueso, mediastino		
Linfoma anaplásico de células grandes	LM inmunoblástico o LM de células grandes	CD30+ (Ki-1+) Célula T o nula	Variable, pero los síntomas sistémicos a menudo son prominentes	t(2;5)(p23;q35); variantes de traslocaciones menos comunes que comprometen <i>ALK</i>	<i>ALK, NPM</i>
Linfoma anaplásico de células grandes, cutáneo		CD30+ (Ki+ usualmente)	Solamente la piel, con lesiones solas o lesiones múltiples	Carece de t(2;5)	

ESTADIOS DEL LINFOMA NO HODGKIN INFANTIL

LINFOMA NO HODGKIN INFANTIL EN ESTADIO I

Está comprometido un solo tumor o área ganglionar excepto al abdomen y al mediastino.

LINFOMA NO HODGKIN INFANTIL EN ESTADIO II

El grado de la enfermedad está limitado a un solo tumor con compromiso de los ganglios linfáticos regionales, dos o más tumores o áreas ganglionares están afectados en un lado del diafragma o un tumor primario en la región gastrointestinal (totalmente reseca) con compromiso de los ganglios linfáticos regionales o sin ella.

LINFOMA NO HODGKIN INFANTIL EN ESTADIO III

Se incluyen tumores o áreas de los ganglios linfáticos comprometidos, y se presenta en ambos lados del diafragma. El LNH en estadio III también incluye cualquier enfermedad primaria intratorácica (mediastínica, pleural o tímica), enfermedad intraabdominal primaria extensa o cualquier tumor paraespinal o epidural.

LINFOMA NO HODGKIN INFANTIL EN ESTADIO IV

Comprometen la médula ósea o el sistema nervioso central (SNC).

“El compromiso de la médula ósea se definió como 5% de células malignas en lo que de otra forma sería una médula ósea normal con recuento y frotis de sangre periférica normales. Los pacientes con linfoma linfoblástico con más de 25% de células malignas en la médula ósea, por lo general se consideran que tienen leucemia y pueden recibir tratamiento en un ensayo clínico de leucemia”

“La enfermedad del SNC en el linfoma linfoblástico se define con un criterio similar al utilizado en la leucemia linfocítica aguda, (es decir, recuento de glóbulos blancos de por lo menos 5/ μ l y células malignas en el líquido cefalorraquídeo [CSF]). En cualquier otro LNH, la definición de enfermedad del SNC consiste en la presencia de cualquier célula en el CSF independientemente del recuento celular”.

MARCO TEORICO.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN.

Como se mencionó los LNH son un grupo heterogéneo de trastornos neoplásicos y el tratamiento dependerá de varios factores, los cuales se comentara brevemente a continuación. (8)

Sobre la base en la respuesta clínica al tratamiento, el LNH infantil o en adolescentes en la actualidad cae en las siguientes tres categorías terapéuticas relevantes:

1. LNH de células B maduras (linfoma o leucemia de Burkitt o tipo Burkitt, y linfoma difuso de células B grandes).
2. Linfoma linfoblástico (linfoma de células T precursoras primario y, con menor frecuencia, linfoma de células B precursoras).
3. Linfoma anaplásico de células grandes (linfomas de células T maduras o de células nulas).

Los niños con NHL deben ser tratados en un centro integral de oncología pediátrica en donde la terapia óptima implica un acercamiento multidisciplinario desde el momento del diagnóstico, incorporando las habilidades de subespecialistas pediátricos, oncólogos, oncólogos/hematólogos, especialistas en rehabilitación, especialistas en enfermería pediátrica y trabajadores sociales experimentados en el diagnóstico y cuidado de los niños con cáncer. (9)

La quimioterapia de combinación es la modalidad principal utilizada para el tratamiento de LNH pediátrico. A diferencia de los adultos, la terapia de radiación no se utiliza. Los estudios en niños han demostrado que la terapia de radiación no parece mejorar los resultados en etapa temprana del LNH o como profilaxis del SNC.

La mayoría de los niños y adolescentes con LNH tienen un buen pronóstico con la terapia actual. Las tasas de supervivencia han mejorado dramáticamente en los últimos 40 años con regímenes de tratamiento moderno resultando en tasas de supervivencia de cinco años estimada de más de 85 por ciento. El régimen de tratamiento preferido y el resultado esperado varía según el estadio y subtipo histológico. Los resultados son excelentes (> 90% supervivencia) para la etapa I o II del LNH pediátrico, independientemente de la histología. El estadio III o IV del LNH tiene tasas de supervivencia a largo plazo del 80 al 90%. (9)

LINFOMA LINFOBLÁSTICO.

La modalidad de tratamiento preferida para el linfoma linfoblástico pediátrico es la quimioterapia de combinación basada en regímenes utilizados para la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Con este enfoque, los niños con antelación (I o II) o linfoma linfoblástico avanzado (III o IV) logrando tasas de supervivencia de > 90 y > 80 por ciento, respectivamente. (10)

Actualmente, los regímenes de tratamiento más frecuentemente utilizados son el protocolo LSA2-L2 en numerosas formas modificadas y la estrategia del grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM), que fue originalmente diseñado para el tratamiento de niños con LLA. Ambos protocolos se dividen en fases de inducción, consolidación reintensificación y mantenimiento, e incluyen los corticosteroides, vincristina (VCR), antraciclinas, L-asparaginasa (L-Asp), ciclofosfamida (CP), metotrexato (MTX), citarabina, 6-

mercaptopurina (6-MP), y 6-tioguanina. La principal diferencia entre los protocolos es la aplicación temprana de L-Asparaginasa y dosis altas (HD) MTX (5 g / m² intravenosa durante 24 horas) en el régimen de BFM. La duración del tratamiento para ambos regímenes fue de 18 a 24 meses. La administración de dosis repetidas CP y antraciclina hasta el final de la terapia, son parte del protocolo LSA2-L2, mientras que el mantenimiento incluye sólo por vía oral 6-MP y MTX en la estrategia de BFM. La mayoría de las recaídas ocurren temprano, y las recaídas tardías son poco frecuentes. (8)

Para los pacientes con enfermedad manifiesta en el SNC, se aplica de 18 a 24 Gy de irradiación craneal (TCR), además de LSA2-L2 o quimioterapia BFM, las cuales son altamente eficaces en la prevención de recurrencias en el SNC. Para los pacientes con irradiación al SNC negativa, el tratamiento incluye administración intratecal de MTX y altas dosis sistémicas de MTX (0,5-5 g / m²), pero no TCR, siendo suficiente protección al SNC en niños con estadio I / II. Aunque un ensayo aleatorio no está disponible, la evidencia acumulada sugiere que la TRC preventiva también puede omitirse en caso de pacientes SNC negativo con enfermedad en estado avanzado. (8)

En el estudio de la NHL-BFM 95, que incluyo cuatro altas dosis de MTX (5 g / m² intravenosa más de 24 horas) y 11 dosis de MTX intratecal pero no TRC, se observó que la supervivencia libre de enfermedad, infiltración negativa a SNC y la supervivencia libre de recaída de los pacientes, no fue significativamente inferior al grupo control de los ensayos anteriores NHL-BFM 86 y 90, en los que los pacientes recibieron profilaxis CRT así como HD MTX. (7)

LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B MADURAS.

Las estrategias de quimioterapia para el LNH-B se adaptan a las características biológicas y clínicas de LB y también son eficaces para los pacientes con otros LNH-B, especialmente DLBCL. Los cursos de terapia prototipo de los regímenes de tratamiento que actualmente se utilizan más se desarrollaron en el programa de St. Jude total B, la LMB francesa, y los estudios Suiza Alemania-Austria-NHL BFM. Basado en la muy alta actividad proliferativa de LB; un principio básico es mantener las concentraciones del fármaco citotóxicamente activos durante un período que es suficiente para afectar al mayor número posible de células de linfoma durante el ciclo celular activo vulnerable, utilizando ya sea la administración fraccionada o en infusión continua. (6)

Otros principios son la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción y algunas toxicidades superpuestas. Las estrategias terapéuticas que se adhieren a este principio de infusiones repetidas rápidamente a lo largo de 4 a 7 días están compuestas por corticosteroides, VCR, CP o ifosfamida, HD MTX, citarabina, doxorubicina, etopósido, drogas triple (MTX / citarabina / corticosteroide) y terapia intratecal resultó en tasas de SSC hasta el 90% en general, en los estudios multicéntricos.(5)

La evidencia de la importancia de la CP, VCR, y MTX se deriva de los primeros estudios sobre LB en África. Aunque las comparaciones aleatorias carecen de evidencia sobre el efecto de la dosis de MTX, se puede derivar en la reducción significativa de recaídas en pacientes con enfermedad en estado avanzado y de masas de alto tumor después de un aumento de la dosis de MTX de 0,5 g / m² a 3,0, 5,0, y 8,0 g / m². La eficacia de HD citarabina combinado con etopósido demostrad lograr la inducción a la remisión en pacientes que no respondieron a la terapia convencional. (3)

En la mayoría de los estudios norteamericanos, la intensidad del tratamiento se estratificó según el estadio St. Jude, mientras que en la LMB francesa y estudios BFM, consideraron criterios adicionales (por ejemplo, la resecabilidad, la masa tumoral y la afectación del SNC). El objetivo principal de los recientes ensayos multicéntricos FAB / LMB-96 (basado en el protocolo francés LMB-89) y el BFM-95 fue para reducir la carga del tratamiento en pacientes con tumores localizados potencialmente resecables, los cuales tienen casi el 100% de SSC con dos cursos de terapia de 5 días y pueden no necesitar MTX en absoluto.⁽⁴⁾

Se observó un balance favorable de la eficacia y la toxicidad con 4 ciclos de tratamiento que incluyeron 3 g MTX / m² dado por vía intravenosa durante 3 horas (FAB / LMB grupo B) y 1 g / m² MTX administrados por vía intravenosa durante 4 horas (grupo BFM R2) en los pacientes con linfoma no resecable de riesgo intermedio (grupo B en el juicio FAB / LMB-96, el grupo R2 en el ensayo NHL-BFM 95). ⁽⁴⁾

En el / LMB-96 FAB ensayo, los pacientes de riesgo intermedio (grupo B) con la respuesta a la COP con 7 días de profase citorreductora a base de ciclofosfamida, vincristina, prednisona y la primera COPADM se asignaron al azar en un diseño factorial en 4 brazos, 2 recibirían la mitad de dosis de ciclofosfamida, en el segundo curso de inducción y 2 con omisión del curso de mantenimiento. En ambos ensayos, los intentos de reducir la carga de tratamiento en pacientes de alto riesgo fallaron. Sin embargo, los datos del estudio NHL / BFM-95 mostraron que la toxicidad y la eficacia antitumoral de MTX depende de la duración de la exposición a la droga. Una perfusión de MTX de 4 horas es menos tóxica que una infusión de 24 horas, pero es también menos eficaz. La eficacia requerida de MTX parece diferir según el riesgo del paciente para el fracaso. Para los pacientes en nivel de riesgo bajo y los grupos de riesgo intermedio R1 y R2, 1 g de MTX / m² más de 4 horas fue tan eficaz y menos tóxica que la infusión de 24 horas. La mucositis grado III / IV y la infección de grado III se observó después de 6% y 2% de los cursos de tratamiento. ⁽⁶⁾

Los pacientes con alto riesgo de recaída (grupos R3 + R4) se benefician de los grados de eficacia MTX más altos en términos de dosis y duración de la exposición. En cuanto a la duración del tratamiento, hay poca justificación para más de 6 (BFM) a 8 cursos (FAB / LMB-96), incluso para los pacientes de alto riesgo, ya que aproximadamente un tercio de las recaídas se producen durante la terapia. ⁽⁹⁾

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CELULAS GRANDES.

En el caso del linfoma anaplásico de células grandes en estadio temprano, los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó quimioterapia de intervalo similar al tratamiento para el LNH de células B maduro. En el estudio del POG para el linfoma en estadio bajo que usa tres cursos de CHOP se informó de una supervivencia sin complicaciones (SSC) a 5 años de 88% en los pacientes de linfoma anaplásico de células grandes (y linfoma difuso de células B grandes).⁽¹⁰⁾

El Grupo BFM usó tres ciclos de quimioterapia seguido de una profase citorreductora para enfermedad en estadios I/II completamente resecada.

Los niños y adolescentes con linfoma anaplásico de células grandes en estadio alto (estadios III o IV) tienen una supervivencia sin enfermedad de aproximadamente 60 a 75%. No está claro qué tipo de estrategia es la mejor a seguir para el tratamiento del linfoma anaplásico de células grandes en estadio alto. El grupo alemán Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) usó seis ciclos de terapia de intervalos intensiva, similar al tratamiento para el linfoma no Hodgkin (LNH) de células B. Las opciones de tratamiento estándar actualmente incluyen:

APO: doxorubicina, prednisona y vincristina. Este régimen se puede administrar en el entorno ambulatorio. La duración del tratamiento es de 52 semanas y la dosis cumulativa de doxorubicina es de 300 mg/m².

FRE-IGR-LACG99: dexametasona, ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido, doxorubicina, metotrexato IV (grupo 3 g/m²), citarabina, prednisolona y vinblastina. Este régimen, para ser administrado, requiere de hospitalización. La duración total de tratamiento es de 5 meses y la dosis cumulativa de doxorubicina es de 150 mg/m². (9)

El Linfoma anaplásico de células grandes tiene una tendencia moderada para la invasión del SNC. La incidencia de recaída al SNC fue baja sin RTC preventiva en todos los estudios. Un ensayo aleatorizado reciente demostró que las altas dosis de MTX (3 g / m² por vía intravenosa durante 3 horas) era suficientes para proteger al sistema nervioso central en pacientes con infiltración negativa sin necesidad de requerir quimioterapia intratecal adicional. Para los raros casos de pacientes con enfermedad manifiesta del SNC la RTC con 18 a 24 Gy puede ser una opción, además de HD MTX, HD citarabina y terapia intratecal. Hasta la fecha el compromiso testicular no se ha informado. (8)

RECAIDA DEL LNH

La probabilidad de supervivencia de los pacientes después de la recaída de los protocolos de primera línea actuales es pobre, aunque puede haber diferencias según los subtipos de LNH. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados prospectivos sobre el LNH infantil recaído son poco frecuentes. Uno de los régimen de rescate con más frecuencia utilizados pueden ser ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), a pesar de que los informes sobre los resultados en los pacientes pediátricos con LNH en recaída son poco frecuentes. (8)

Con la combinación de dexametasona, etopósido, cisplatino, altas dosis de citarabina y L-Asparaginasa (DECAL) la remisión completa se logró en el 40% de los pacientes, mientras que la SSC a los 2 años fue del 33%. Los resultados no variaron para los subtipos de LNH, sin embargo con todos los protocolos de recaída, se lograron tasas de supervivencia de menos del 30% de los niños con recaída de LBL. Del mismo modo, se informó de las tasas de supervivencia de sólo el 10% y el 15% de los niños con recaída o refractario LB / LLA-B, con terapia consistente en quimioterapia intensa seguida de trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo o alogénico (TPH). Estudios prospectivos para determinar si la alternativa terapéutica más recientes, como los anticuerpos monoclonales anti-células-B específicos tienen un papel en el tratamiento de estos pacientes. Una tasa de supervivencia más favorable del 69% a los 3 años fue reportado en 41 pacientes recaídos de LACG, ellos fueron tratados con cursos de CCNU, vinblastina, bleomicina o citarabina seguido de un TCMH autólogo en algunos de los pacientes. (5)

COMPLICACIONES

Los pacientes con LNH tienen una alta posibilidad de presentar complicaciones desde su diagnóstico y cuando se inicia el tratamiento debido a la biología tumoral, de los mismos ya que son neoplasias de una alta proliferación celular, lo que ocasiona un incremento de nucleoproteínas en la sangre, que puede ocasionar una falla orgánica de diferentes órganos y sistemas. Pueden presentar complicaciones metabólicas, respiratorias obstructivas, hemorrágicas, etc. Que ponen en riesgo la vida del paciente. Actualmente el porcentaje de mortalidad debido a estas complicaciones es del 1%, esto debido al reconocimiento temprano y anticipado de estas complicaciones y al conocimiento de la biología tumoral de los linfomas. (8)

El tratamiento inicial debe ir encaminado a resolver la urgencia médica, ocasionando por el mismo tumor (generalmente voluminosos) o bien a la infiltración de células linfomatosas en otros sitios, que provocan obstrucción y/o perforación de una víscera hueca, como sucede con los linfomas abdominales, o bien por compresión o disfunción de órganos o estructuras vitales como en linfomas mediastinales; o cuando la muerte de las células tumorales, (apoptosis) es lo suficiente extensa para causar trastornos bioquímicos y metabólicos (síndrome de lisis tumoral). Pueden presentarse complicaciones secundarias al tratamiento empleado, siendo evaluadas de acuerdo a los grados de toxicidad común por quimioterapia de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (6)

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
HEMATOLOGICA					
Leucos(x10 ³ /L)	4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	Menor 1.0
Neutrófilos totales(x10 ³ /L)	Menor 2	2.0-1.5	1.0-1.5	0.5-1.0	Menor 0.5
Plaquetas(x10 ³ /L)	>100	75-100	50-74.9	25-49.9	<25
Hemoglobina(g/dl)	>10.5	10-10.49	8.0-9.9	6.5-7.9	<6.5
INFECCIOSA	Ninguno	Leve, No requiere tratamiento	Moderada, Antibióticos orales	Grave, Antibióticos intravenosos, antimicóticos, hospitalización.	Riesgos para la vida.
GASTROINTESTINAL					
(Vomito)	Ninguno	Un episodio en 24 hrs.	2 a 5 episodios en 24 hrs.	6 a 10 episodios en 24 hrs.	> 10 episodios en 24 hrs o requiere apoyo parenteral.
Diarrea.	Ninguna	Incremento de 2 a 3 evacuaciones al día respecto al patrón habitual.	Incremento 4 a 6 evacuaciones al día	Incremento de 7 a 9 evacuaciones al día,	Incremento de > 10 evacuaciones por día o diarrea sanguinolenta.
Mucositis	Ninguna	Presencia de eritema sin úlceras, no impide la alimentación.	Presencia de úlceras lineales no confluentes. No impide la alimentación.	Presencia de úlceras confluentes. Impide de manera moderada la alimentación.	Presencia de necrosis. El paciente requiere de nutrición parenteral.
HEPÁTICA. (Bilirrubinas)					
Transaminasas	Normal.	< 2.5 veces lo normal.	<1.5 veces lo normal.	1.5-3.0 veces lo normal.	>3.0 veces lo normal.
	Normal	< 2.5 veces lo normal.	2.6-5 veces lo normal.	5.1-20 veces lo normal.	>20 veces lo normal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los Linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linfo retículo endotelial, que ocupan el tercer lugar en frecuencia del cáncer en la edad pediátrica, representando aproximadamente el 10% de todos los tipos de cáncer. En México, ocupan el tercer lugar en frecuencia. El 40% de los linfomas son de tipo Hodgkin y el restante de tipo no Hodgkin.

Los Linfomas No Hodgkin tienen la característica de tener una presentación aguda y agresiva con presentación clínica a nivel ganglionar pero con extensión sistémica a sitios extra ganglionares con una evolución más agresiva con respecto a la presentación clínica en los adultos.

En el momento actual se han hecho revisiones previas del padecimiento, sin embargo es conveniente actualizar los resultados con las características clínicas, imagen y respuesta al tratamiento así como complicaciones y eventos de muerte en los pacientes por lo que la realización de este estudio permitirá actualizar dicha información

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

1.- ¿Cuáles son los tipos histológicos más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Julio del 2014?

2.- ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Julio del 2014?

3.- ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Julio del 2014?

4.- ¿Cual es porcentaje de pacientes en vigilancia libres de enfermedad de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Julio del 2014?

JUSTIFICACIÓN

El Hospital Infantil de México es un centro de referencia nacional para el tratamiento de padecimientos malignos, anualmente se atienden aproximadamente 10 pacientes con Linfomas no Hodgkin. No se cuenta con revisiones recientes de los pacientes con linfoma no Hodgkin, por lo que este estudio pretende actualizar la información en pacientes atendidos en el departamento de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez acerca de las características clínicas, y de laboratorio así como eventos de muertes y respuesta al tratamiento, considerado para fines de este estudio como la entrada del paciente a vigilancia.

OBJETIVOS.

GENERAL:

- 1.- Describir los tipos histológicos más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero el 2010 a julio del 2015.
- 2.- Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero el 2010 a julio del 2015.
- 3.- Analizar la frecuencia de muertes en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero el 2010 a julio del 2015.

ESPECIFICOS:

- 1.- Describir las complicaciones más frecuentes asociadas a administración de quimioterapia en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero el 2010 a julio del 2015.

SECUNDARIOS:

- 1.- Conocer los esquemas de tratamiento más frecuentemente aplicados a los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero el 2010 a julio del 2015.
2. Describir la edad más frecuente de presentación de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero el 2010 a julio del 2015.

HIPÓTESIS.

1.- Las características clínicas más frecuentes, el porcentaje de pacientes en vigilancia, libres de enfermedad y la mortalidad en pacientes pediátricos con Linfoma no Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez son similares a las reportadas en la literatura.

2.- Las características de laboratorio más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con Linfoma no Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez son la presencia de DHL mayor de 300 mg/dl, Hemoglobina menor de 10 gr/dl, plaquetas menores de 100 000/ul.

3 Las complicaciones más frecuentes asociadas a quimioterapia en pacientes pediátricos con Linfoma no Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez serán similares a las reportadas en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio.

Estudio Epidemiológico Observacional, Retrospectivo, Descriptivo.

Población Objetivo:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología de Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Población Elegible:

Pacientes Pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología de Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo comprendido entre enero del 2010 y julio de 2014.

Criterios de Inclusión:

- 1.- Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
- 2.- Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico Histopatológico de Linfoma No Hodgkin, corroborado por un patólogo del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- 3.- Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de Oncología del Hospital de México Federico Gómez, durante el periodo comprendido entre enero del 2010 a julio del 2014.
- 4.- Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- 5.-Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnostico histopatológico, características clínicas (presencia de adenopatías, síntomas B; de laboratorio (Hemoglobina leucocitos, neutrófilos, plaquetas, deshidrogenasa láctica); Biopsia de medula ósea, líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos, estudios de imagen (TAC simple y contrastada de cuello, mediastino y abdomen), registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.
- 6.- Expedientes de pacientes que hayan recibido curso completo de tratamiento con quimioterapia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de Exclusión.

1.- Expedientes de pacientes que no cuentan con una evaluación de respuesta al tratamiento posterior a un curso de quimioterapia.

2.- Expedientes de pacientes que hayan abandonado el tratamiento o hayan sido trasladados a otra unidad.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin atendidos en el servicio de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo comprendido entre enero del 2010 a julio de 2015.
- Se realizó un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin.
- Se realizó un listado de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizó la recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio(edad, sexo, diagnostico histopatológico, inmunohistoquímica) características clínicas,(Presencia de adenomegalias, síntomas B); Biopsia de medula ósea, líquido cefalorraquídeo, para búsqueda de blastos, estudios de imagen(TAC simple y contrastada de cuello, mediastino y abdomen) esquema de quimioterapia empleado; evaluación de tratamiento(Síntomas B, adenomegalias, DHL, TAC de cuello, mediastino y abdomen, biopsia de medula ósea, líquido cefalorraquídeo) complicaciones(Fiebre, neutropenia, anemia, plaquetopenia) recaída, eventos de muerte.
- Se creó una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa SPSS versión 20

RECURSOS:

MATERIALES

- Expediente Clínico.
- Hoja de Recolección de Datos.
- Estudio Histopatológico e Inmunohistoquímico.
- Estudios de Imagen.

HUMANOS

- Residente de Pediatría realizó el protocolo de investigación y análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectara la información de los expedientes, clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador Responsable: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor Metodológico: Es el responsable de guía el diseño del protocolo de investigación, la redacción de este, 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 HIMFG, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al HIMFG. Los investigadores declaran que no existe conflicto de interés.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (Edad, DHL); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, síntomas B, respuesta al tratamiento).

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: Histología de los linfomas no Hodgkin y características Clínicas más frecuentes, así como la frecuencia de complicaciones.

Para la supervivencia se realizara un análisis mediante curvas de Kaplan Meier para supervivencia global.

Mediante una base de datos se analizara con el Programa SPSS 20.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.

DEPENDIENTES.

CARACTERISTICAS CLINICAS.

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición.
Adenomegalia	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos mayor de 1 cm	Cualitativa nominal dicotómica.	Exploración física de cuello, axilas, inglés, región poplítea, realizada por un médico oncólogo, con medición mayor de 1 cm	Ausente/Presente
Síntomas B	Síntomas asociados a la liberación de citosinas, con valor pronostico presentes en linfomas.	Cualitativa nominal dicotómica	Fiebre >38 grados inexplicable. Pérdida de Peso mayor a 10% en 6 meses. Diaforesis Nocturna. Requiere 1 o más.	Ausente/ Presente.
Temperatura	Cuantificación de actividad molecular de la materia.	Cuantitativa continúa.	Termómetro digital	Grados Centígrados.
Peso	Fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de gravedad.	Cuantitativa continúa.	Bascula mecánica.	Kilogramos
Diaforesis Nocturna.	Sudoración profusa, resultado de una enfermedad subyacente por producción de citocinas.	Cualitativa Nominal dicotómica.	Interrogatorio dirigido al paciente o familiar en donde refiere: Mojar la ropa al dormir. Mojar las sabanas al dormir. Requiere 1 o mas	Ausente/Presente
Respuesta al tratamiento	Evaluación a través de la realización de tomografía axial computada simple y contrastada.	Cualitativa Ordinal	1.- Respuesta completa: Sin presencia de tumor. 2.- Muy buena respuesta parcial: Reducción del tamaño tumoral entre 90 y 99%. Sin presencia de lesiones nuevas. 3.- Respuesta Parcial: >50 y <90%, sin presencia de nuevas lesiones. Respuesta mixta: Sin lesiones nuevas, reducción mayor o menor del 25% en lesiones existentes. 4.- Sin respuesta. Sin nuevas lesiones, <50% de reducción pero menos del 25% de aumento en lesiones existentes. 5.- Progresión Tumoral: Cualquier lesión nueva o aumento >25% en cualquier lesión pre-existente.	1.- Respuesta Completa. 2.- Muy buena respuesta Parcial. 3.- Respuesta Parcial. 4.- Sin respuesta. 5.- Progresión tumoral.

CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO:

Variable	Definición.	Categoría.	Escala.	Unidad de Medición.
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de color rojo, característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Cuantitativa Continua.	Biometría Hemática.	Gr/dl.
Plaquetas.	Fragmentos citoplasmáticos irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 mcg de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos.	Cuantitativa discreta.	Biometría Hemática.	u/L
Deshidrogenasa Láctica.	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato.	Cuantitativa discreta.	Química Sanguínea	mg/dl

COMPLICACIONES:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Fiebre	Aumento en la temperatura corporal por encima de 38 grados centígrados.	Cualitativa nominal dicotómica	Termómetro Digital.	Ausente/Presente
Neutropenia.	Cuenta de neutrófilos disminuida.	Cualitativa Ordinal.	Biometría Hemática. Grados: I: 1500- 2000 N. II: 1000.1500 N. III: 500-1000 N IV < 500 N. Fuente: OMS	Grado: I, II, III, IV.
Anemia	Recuento bajo de eritrocitos y un nivel de hb menor de lo normal.	Cualitativa nominal Dicotómica.	Biometría Hemática, Reportando valor de hb <10gr/dl Fuente: OMS	Ausente/Presente.
Plaquetopenia	Disminución en la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales	Cualitativa nominal dicotómica.	Biometría Hemática. Con reporte de cuenta de plaquetas <100 000. Fuente: OMS	Ausente/ Presente.

EVENTOS DE MUERTE:

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

INDEPENDIENTES:

Variable.	Definición.	Categoría.	Escala.	Unidad de Medición.
Sexo	Genero biológico del paciente.	Cualitativa nominal dicotómica.		Masculino/Femenino.
Edad	Tiempo Transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa discreta.	Calendario.	Meses.
Quimioterapia.	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tiene como finalidad el impedir la reproducción de células cancerosas.	Cualitativa nominal politómica.	1. HIM 2003 2. FAB LMB 96 3. MURPHY	1. HIM 2003 2. FAB LMB 96 3. MURPHY
Supervivencia Libre de evento.	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico, hasta la fecha de recaída, con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta.	Calendario.	Meses.
Supervivencia global	Periodo transcurrido en meses desde el diagnostico hasta la última cita o muerte. Con un seguimiento a 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario.	Meses.

RESULTADOS.

En la tabla 1 se ilustra el porcentaje de los LNH de acuerdo al grupo de edad en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

GRUPO ETARIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 (0-2 A)	1	3.7%
2 (3-5 A)	1	3.7%
3 (6-12A)	15	55.6%
4(13-18A)	10	37%
TOTAL	27	100%

La tabla 2 se reporta el porcentaje de los LNH en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez de acuerdo a género.

GENERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1MASCULINO	16	59.3%
2FEMENINA	11	40.7%
TOTAL	27	100%

La tabla 3 representa el tipo celular más frecuentemente identificado de los LNH en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

TIPO CELULAR	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 PRECURSORAS	8	29.6%
2 B MADURAS	11	40.7%
3 T MADURAS	8	29.6%
TOTAL	27	100%

La tabla 4 representa el estadio clínico que se identificó en los pacientes con LNH del Hospital Infantil de Me México Federico Gómez:

ESTADIO.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
1 ESTADIO I	2	7.4%
2 ESTADIO II	2	7.4%
3 ESTADIO III	11	40.7%
4 ESTADIO IV	12	44.4%
TOTAL	27	100%

La tabla 5 representa el la localización identificada de los LNH en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

SITIO PRIMARIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 CABEZA Y CUELLO	14	51.9%
2.TORAX	3	11.1%
3 ABDOMEN	8	29.6%
4 OTROS	2	7.4%
TOTAL	27	100%

La tabla 6 representa la frecuencia de presentación de síntomas B en los LNH en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PRESENCIA DE SÍNTOMAS B	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1.- SI	7	25.9%
2.- NO	20	74.1%
TOTAL	27	100%

La tabla 7 representa el tipo de Síntoma B que presentan los pacientes con LNH del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

TIPO DE SÍNTOMA.	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0.- FIEBRE	20	74.1 %
1.- DIAFORESIS NOCTURNA	6	22.2%
2.- PERDIDA DE >10% DE PESO.	1	3.7%
TOTAL	27	100%

La tabla 8. La presenta figura representa otros síntomas acompañantes que presentan los pacientes con LNH del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

TIPO DE SÍNTOMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0:ADENOPATIA < 2.5 CM	8	29.6%
2:ADENOPATIA > 2.5 CM	6	22.2%
3:TUMOR PALPABLE	3	11.1%
4:HEPATOESPLENOMEGALIA	3	11.1%
5:OTRO	7	25.9%
TOTAL	27	100%

La tabla 9 Representa la fecha de inicio de tratamiento de los pacientes con LNH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA.	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1.- < 7 DÍAS	13	48.1%
2.- 8 A 14 DÍAS	5	18.5%
3.- 15 A 29 DÍAS	4	14.8%
4.- > 30 DÍAS	5	18.5%
TOTAL	27	100%

La tabla 10. Representa las características bioquímicas de la biometría hemática al realizarse el diagnóstico en los pacientes con LNH dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

BIOMETRÍA HEMÁTICA.	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 NORMAL	12	44.4%
2 LEUCOPENIA	7	25.9%
3 ANEMIA	5	18.5%
4 PLAQUETOPENIA	0	0%
5 LEUCOCITOSIS	0	0%
6 ANEMIA Y LEUCOCITOCIS	2	7.4%
7 ANEMIA Y LEUCOPENIA	1	3.7%
TOTAL	27	100%

Tabla 11. Representa las cifras de deshidrogenasa láctica al diagnóstico de los pacientes con LNH del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CIFRAS DE DHL.	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 NORMAL	18	66.7%
2 > DE 500	5	18.5%
3 > DE 1000	4	14.8%
TOTAL	27	100%

Tabla 12. Representa el porcentaje de pacientes con LNH dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez que presenta lisis tumoral al momento del diagnóstico.

LISIS TUMORAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	23	85.2%
NO	4	14.8%
TOTAL	27	100%

Tabla 13 Representa el estudio imagenológico realizado al momento del diagnóstico en los pacientes con LNH del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ESTUDIO IMAGENOLOGICO.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
1 NINGUNO	1	3.7 %
2 USG	0	0%
3 TAC	19	70.4%
4 SPECT CT	1	3.7%
5 RNM	1	3.7%
6 USG + TAC	2	7.4%
7 PET CT	0	0%
8 TAC + PEC CT	2	7.4%
9 TAC + RNM	1	3.7%
TOTAL	27	100%

Tabla 14. Representa el tipo de protocolo de Quimioterapia que se empleó en los pacientes con LNH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PROTOCOLO DE QT UTILIZADO.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
HIM 2003	9	33.3%
LMN 96	12	44.4%
MURPHY ESTADIOS AVANZADOS	15	18.5%
OTROS	1	3.7%
TOTAL	27	100%

Tabla 15 Representa el porcentaje de respuesta al primer protocolo de Quimioterapia en los pacientes con LNH del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

RESPUESTA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 NO	10	37 %
2 PARCIAL	2	7.4%
3 COMPLETA	15	55.6%
4PROGRESION	0	0%
TOTAL	27	100%

Tabla 16 Representa el porcentaje de pacientes con LNH que requirieron segunda línea de Quimioterapia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

SEGUNDA LÍNEA DE QT.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
1 NO	22	81.5%
2 SI	5	18.5%
TOTAL	27	100%

Tabla 17 Representa el número de internamientos en UTIP de los pacientes con LNH del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

INGRESOS A UTIP	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
1: 0 INGRESO	11	40.7
2: 1 INGRESO	11	40.7
3: 2 O MÁS INGRESOS	5	18.5
TOTAL	27	100

Tabla 18 Representa el estado de salud actual de los pacientes con LNH independientemente del número de QT recibidas, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ESTADO DE SALUD.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
1 VIVO VIGILANCIA.	11	40.7
2 VIVO TRATAMIENTO CON ENFERMEDAD CONTROLADA.	3	11.1
3 VIVO TRATAMIENTO CON ENFERMEDAD NO CONTROLADA.	0	0
4 FALLECIDO.	13	48.1
TOTAL	27	100

Tabla 19. Representa las Principales complicaciones asociadas a los esquemas de QT utilizados en los pacientes con LNH del Hospital Infantil de México Federico Gómez

COMPLICACIONES SECUNDARIAS A QT.	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 NINGUNA.	12	44.4%
2 INFECCIÓN.	8	29.6%
3 DAÑO A ÓRGANO BLANCO	5	18.5%
4 ALERGIA	2	7.4%
TOTAL	27	100%

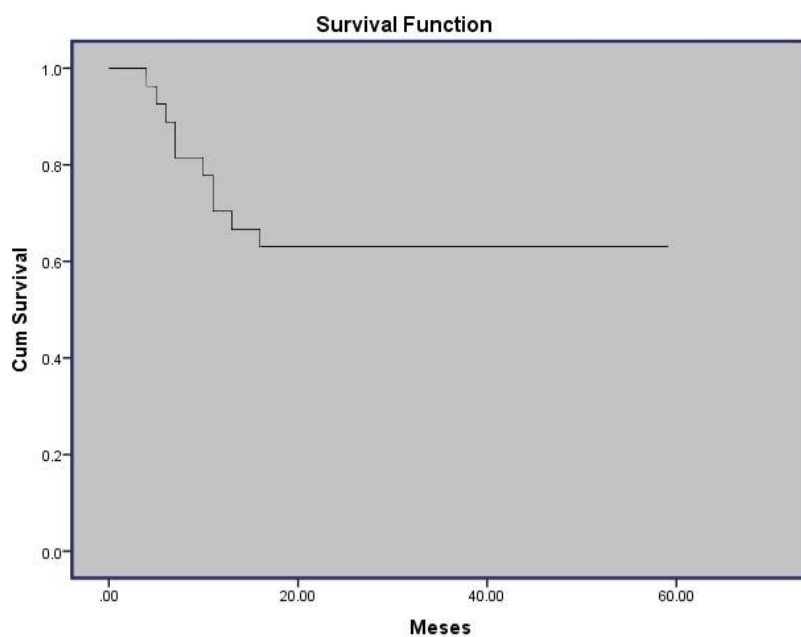


Figura 20. Grafica de Kaplan Meier. Representa la supervivencia de los pacientes con LNH del Hospital Infantil de México Federico Gómez la cual arroja un porcentaje de 64% de supervivencia global.

DISCUSIÓN.

Describiendo la epidemiología de los 27 pacientes incluidos en periodo de estudio, se encontró que existe mayor frecuencia de presentación en los pacientes de sexo masculino versus el femenino, y con respecto a la edad el grupo etario más afectado es de la edad preescolar con 55% de los casos registrados, y en segundo lugar el grupo de adolescentes con 37%, estos datos son concordantes con los reportes de la literatura.

Con respecto a los tipos de Linfoma No Hodgkin, el más frecuente es el de células B maduras con 40% (entre los que se encuentra el Linfoma de Burkitt y el de células grandes B difuso), le sigue el de LNH células precursoras (Linfoma linfoblástico) con 29.6% al igual que el LNH de células T maduras, en este rubro es importante señalar que en nuestro Instituto existe una mayor frecuencia de presentación de los Linfomas de células T maduras (anaplásico de células grandes T) en 30% comparado con el 15 a 20% de los reportes de la literatura. Mientras que la frecuencia encontrada de los LNH de células B maduras y de células precursoras son iguales a lo que está escrito internacionalmente.

En cuanto al estadio, al momento del diagnóstico, nuestro estudio describe que los LNH se encuentran en estadios avanzados (III y IV) con 40.7% y 44.4% (Total 85%) de los casos respectivamente esto coincide con algunos reportes de la literatura pero también significa que en nuestro medio en la presentación clínica no se establece una sospecha inicial de LNH y por lo tanto existe una referencia tardía.

Por región anatómica el sitio primario más frecuente es la de cabeza y cuello con 51.9% seguido del abdomen con 29.6%.

En la presentación clínica, el 25.9% tuvo síntomas B y el más frecuente fue la fiebre con 74.1%. La literatura señala un 30% de frecuencia de síntomas B en la presentación clínica al diagnóstico.

En la misma presentación clínica como se comentó previamente que la cabeza y cuello fue la región anatómica más afectada, y esta se asocia a adenopatías palpables como signo concomitante, pero llama la atención que en el 29% eran < de 2.5 cm de diámetro y solo 22% eran de > 2.5 cm, lo que significa que la mitad de pacientes No presentan adenopatías palpables y traduce que los LNH son entidades que no cursan con adenopatías en el 50% aproximadamente en nuestra institución.

Con respecto a los estudios complementarios, los estudios séricos básicos como la biometría se describe que el 44% de los casos, la biometría es normal, y en 25 a 18% presentaban leucopenia y anemia respectivamente, estas dos últimas anormalidades son más comunes en los linfomas linfoblástico.

Con respecto a otros estudios básicos de laboratorio como la química sanguínea se encontró que el 85% de los pacientes presentaban lisis tumoral al diagnóstico lo cual se relaciona con el 85% de pacientes en estadios avanzados (III y IV), y esto es un factor que afecta los resultados del tratamiento a largo plazo. Otro parámetro es la LDH la cual en el 66% de los casos fue menor a 500 U/L y fue > a 500 U/L en 33% de los casos, este parámetro es señalado en la literatura como factor de mal pronóstico para la supervivencia.

En los estudios de imagen, el 70% de los casos se emplea la Tomografía computarizada para la estadificación y evaluación del tratamiento y vigilancia, de acuerdo a la literatura

este estudio necesario realizar por su accesibilidad y rapidez, pero es el mínimo indispensable para la estadificación, nuestro instituto tiene recursos de imagen por medicina nuclear para mejorar este rubro, sin embargo el tiempo prolongado para la programación limita su realización, los estudios de imagen como el PET CT con 18 FDG y el SPEC CT con Galio 67 tienen la capacidad de señalar sitios de actividad no visibles con la Tomografía, pero a nivel de pediatría su aplicación todavía se requiere mayor investigación.

En nuestro Instituto se emplean los protocolos de tratamiento con quimioterapia que a nivel internacional ofrecen los mejores resultados, básicamente está establecido en 3 Protocolos principales de acuerdo a los datos recabados y son: HIM2003 para Linfomas linfoblástico (mismo esquema empleado para leucemias agudas linfoblásticas) y está fundamentado en el esquema Total XV del St Jude Children's Research Hospital al igual que el esquema para LNH B del mismo centro (Murphy) y el Protocolo FAB LMB 96 del Grupo Pediátrico Oncológico Francés (SFOP). Sin embargo evaluando la respuesta a la quimioterapia se observa en este estudio que de forma global solo el 55.6% responde de forma completa y 37% no. Tratándose de una neoplasia altamente sensible a los efectos de la quimioterapia lo esperado es una respuesta completa mayor con para igualar las supervivencias de >70 a 80% señaladas en los reportes de estos protocolos de tratamiento empleados. Uno de los factores analizados en el estudio es el tiempo de inicio de quimioterapia versus la fecha de diagnóstico y se encontró que 48% de los casos inicio antes de 7 días posterior a establecer el diagnóstico, sin embargo llama la atención que hay un 18% de los casos que iniciaron 30 días después del diagnóstico histopatológico, por lo cual es necesario realizar un estudio específico para determinar los factores que afectan el tiempo de inicio de tratamiento y que otros afectan la respuesta al tratamiento.

En cuanto a las complicaciones secundarias al LNH y su tratamiento, un 30% fue por infección y 18% con daño a órganos (Principalmente corazón por uso de antraciclicos). Se observa que 59% de los pacientes ingresaron cuando menos en una ocasión a unidad de Terapia Intensiva, datos similares a los reportados en la literatura ya que uno de los objetivos del tratamiento de quimioterapia es una intensidad alta para lograr la curación, pero con efectos de toxicidad hematológica III y IV.

Por ultimo en la supervivencia global se observa un 62% a 60 meses, lo cual es una buena cifra pero en límite inferior de acuerdo a los reportes más recientes publicados en el año 2015 (intervalo de 65 a 90%). Por lo tanto es indispensable realizar estudios que analicen a profundidad que factores de riesgo y que factores pronósticos afectan a nuestra población para así poder mejorar la curva de supervivencia.

CONCLUSIÓN.

Es presente estudio es un estudio global con los datos generales de los 5 años más recientes, de los 3 principales grupos de LNH de acuerdo a la que ofrece un panorama de los resultados más sobresalientes del diagnóstico y tratamiento.

En la epidemiología del paciente por sexo (Masculino) y la edad de presentación así como la región anatómica de cabeza cuello como sitio primario coinciden con lo que está documentado en otros países (Estados Unidos, Francia, Inglaterra, Alemania).

En nuestro instituto el porcentaje de presentación de LNH B maduras (Burkitt y difuso de células grandes) así como de LNH de células precursoras (Linfoma linfoblástico) es igual a la literatura, pero llama la atención que los LNH de células T maduras (Anaplásico de células grandes) se reporta en 30% (intervalo internacional de 10 a 20%), este tipo de LNH es agresivo y con menor respuesta al tratamiento, lo cual puede ser causa de la supervivencia menor reportada en nuestro análisis.

En nuestro medio (país en vías de desarrollo) encontramos en el análisis que el 85% de los casos se encuentran en estadios avanzados (III y IV) lo cual es similar reporte internacional, pero en nuestro caso, este rubro si afecta el pronóstico en la supervivencia.

Finalmente es necesario realizar un estudio que analice con detalle factores de riesgo y factores pronósticos que estén afectando la supervivencia, ya que los esquemas de quimioterapia de acuerdo a los protocolos se aplican de forma integral y sin modificaciones de la dosis e intensidad.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

El presente estudio es de tipo descriptivo por lo que únicamente nos enfocamos en las características clínicas, complicaciones y supervivencia de los pacientes, sin embargo dentro de las limitaciones no evalúa factores pronósticos que justifiquen por que la supervivencia es menor a lo reportado en la literatura internacional.

Otra limitación es que el presente solo abarca un periodo de 5 años recientes pero para poder establecer la situación real de los linfomas No Hodgkin es indispensable realizar otro estudio que integre los datos actuales con los estudios previos a este y así tener el censo completo de pacientes a lo largo del tiempo en que nuestro Instituto atiende pacientes oncológicos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Fecha	Actividad.
Octubre a Diciembre del 2013	Establecer la metodología
Enero a Septiembre del 2014	Consulta de Expedientes
Octubre a Diciembre 2014	Análisis de Resultados
Junio del 2015	Entrega de Tesis.

BIBLIOGRAFIA.

1. Reiter A, Ferrando A. Malignant Lymphomas and Lymphadenopathies In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG. *Oncology of Infancy and Childhood*. 1st edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p 542 – 585.
2. Bruto T, Perkins S. Childhood malignant Lymphomas In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of Pediatric Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p 861-885.
3. Rivera Luna et al. Incidence of Childhood Cancer among Mexican Children registered under a public medical insurance program. *Int J Cancer*. 2013 Apr 1;132(7):1646-50
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
5. Percy CL, Smith MA, Linet M, et al.: Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649., pp 35-50. Also available online. Last accessed April 03, 2014.
6. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al.: Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008, pp 157-66.
7. Seidemann K, Tiemann M, Henze G, et al.: Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol* 33 (6): 536-44, 1999.
8. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al.: The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 105 (3): 948-58, 2005
9. Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, et al.: Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Multicenter Trial. *Blood* 107 (10): 4047-52, 2006.
10. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol* 21 (9): 1782-9, 2003.

ANEXOS.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS.

Nombre _____ Registro _____.

Edad al diagnóstico: _____. Edad Actual: _____.

Sexo: M__ F__

Criterio Clínicos:

Síntomas B.		
	Positivo.	Negativo.
Fiebre.		
Pérdida de Peso.		
Diaforesis Nocturna.		

OTROS SINTOMAS.		
	Positivo.	Negativo.
Adenopatía < 2.5 cm.		
Adenopatía > 2.5 cm.		
Tumor palpable.		
Hepato-esplenomegalia.		
Otro		

Criterios de Laboratorio:

Biometría Hemática.	
	Valores.
Hemoglobina.	
Leucocitos.	
Neutrófilos.	
Linfocitos.	
Plaquetas.	

DHL _____ mg/dl.

Lisis Tumoral.	
Positivo.	Negativo.

Estudio de Imagen al diagnóstico:

Si	No	Tipo

Características del LNH:

Tipo de Tumor.	Sitio Primario.	Estadio.

Tipo de Protocolo de QT utilizado.

	Si	No
HIM 2003		
LMB96		
Murphy estadios Avanzados		
Otros		

Respuesta a Protocolo de QT.

No.	
Parcial.	
Completa.	
Progresión.	

Requirió segunda línea de tratamiento:

Si.	No.	Cual.

Estado de Salud:

	Si	No
Vivo en Vigilancia.		
Vivo en tratamiento con enfermedad controlada.		
Vivo en tratamiento con enfermedad no controlada.		
Fallecido.		

Complicaciones secundarias a QT.

	Si	No
Ninguna.		
Infección.		
Daño a órgano blanco.		
Alergia o anafilaxia.		