



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

PEDIATRÍA

“Supervivencia de pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin asociado a características clínicas y clasificación histológica”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADA POR:

AGIS FUENTES LILIAN ELIZABETH

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

“Supervivencia de pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin asociado a características clínicas y clasificación histológica”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

PRESENTADA POR:
AGIS FUENTES LILIAN ELIZABETH

DIRECTOR DE TESIS
DRA: ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2020



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

PEDIATRÍA

“Supervivencia de pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin asociado a características clínicas y clasificación histológica”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADA POR:

AGIS FUENTES LILIAN ELIZABETH

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA.

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

2020

"SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE HODGKIN ASOCIADO A CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA."

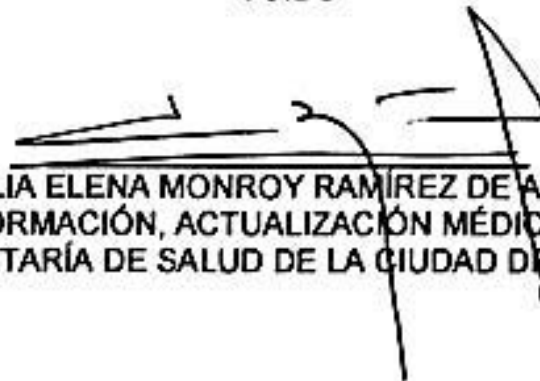
AUTOR: AGIS FUENTES LILIAN ELIZABETH

VO.BO



**DR LUIS RAMIRO GARCIA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA**

VO.BO



**DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO,
DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN,
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO**



**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN**

"SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE HODGKIN ASOCIADO A CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA."

AUTOR: AGIS FUENTES LILIAN ELIZABETH

VO.BO



DRA ELVA JIMENEZ HERNÁNDEZ

DIRECTORA DE TESIS

**ADSCRITA AL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGIA DE HOSPITAL
PEDIATRICO MOCTEZUMA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD
DE MÉXICO**

DEDICATORIAS

RENATA: Tu eres mi orgullo, motivación y mi impulso, Jamás lo hubiera logrado sin las fuerzas que me das con tan solo estar en mi vida. ¡Gracias por aguantar tanto! Por ti siempre. ¡Por ti todo!

DANIEL: Eres lo que más... Gracias por ese apoyo incondicional y alentarme siempre a ser más de lo que yo me creo capaz, por no soltar mi mano nunca a pesar de todo. De igual manera gracias por aguantar tanto y seguir caminando a mi lado sin rendirte, disfrutando y sufriendo esta aventura conmigo. ¡Te amo!

FAMILIA PEREZ DIAZ: ¡No tengo palabras para agradecer su apoyo y entendimiento, por cuidar siempre de mi bebe y de mí! Pero sobre todo por hacerme sentir parte de ustedes. ¡Mi familia!

A MIS PADRES Y HERMANOS: Gracias a ustedes por ser los primeros en alentar mis sueños, por confiar en mí y por acompañarme en este camino, por desear siempre lo mejor para mi familia, por el amor incondicional que siempre me dan, por enseñarme a valorar todo lo que tengo y que debo esforzarme siempre por ser más, por guiarme siempre y ser un motor en mi vida.

ENDY: Mas que mi hermana, más que mi amiga, mi compañera de vida. Gracias por apoyar cada uno de mis proyectos, por creer en mí, por ser mi ídola siempre. ¡Gracias a dios por tenerte en mi vida!

MARION: Gracias siempre por estar ahí apoyándome y siendo mi cómplice en todo, por ser hermana, amiga y en esta etapa maestra.

DRA ELVA JIMENEZ: Gracias por ser mi guía y consejera en este camino, por el apoyo para la culminación de este trabajo, así como enseñarme la importancia de la investigación.

Siempre estaré agradecida con cada uno de ustedes por ser parte de mi historia, entenderla y apoyarme para cumplir mis objetivos y metas. ¡Hoy y siempre soy por ustedes! ¡Los amo muchísimo!

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El Linfoma de Hodgkin (HL) es una de las formas más curables de cáncer infantil, con tasas de supervivencia a 5 años que superan el 98%, sin embargo, la supervivencia global a largo plazo sigue disminuyendo. En México en las que se reportan presencia de linfomas en edad pediátrica con una frecuencia del 16% ocupando el segundo lugar en presentación de neoplasias malignas en nuestro país. En un estudio llevado a cabo en IMSS en el año 2005 se encontró que el LH se presentó entre los 4 y 8 años con una frecuencia del 10.7% alcanzando el tercer lugar en importancia, con predominio del sexo masculino 4:1. Dentro de los subtipos de LH, el subtipo histológico celularidad mixta (LH-CM) representa cerca del 20% de los casos, Esclerosis Nodular (EN) predomina en adolescentes y adultos jóvenes cerca del 75%. En términos generales, el LH tiene un excelente pronóstico, con remisiones mayores al 80% a largo plazo en países desarrollados.

PLANTEAMIENTO: Existen pocos estudios acerca de la relación que guarda la presentación clínica y clasificación histológica con la supervivencia de pacientes con linfoma de Hodgkin que se encuentran en la población de la secretaria de Salud de la Ciudad de México y con ello determinar la influencia de estas sobre el pronóstico.

JUSTIFICACIÓN: El conocer la supervivencia, podría favorecer en mejorar la atención de los pacientes, incidiendo en el tratamiento, en los cuidados de apoyo para mejorar los resultados y así mismo mejorar la calidad de vida de los pacientes. Si logramos conocer con que factores se asocia a un mejor pronóstico, ya sea del huésped o a la variabilidad histológica, se podrían utilizar como predictores de supervivencia para mejorar los resultados.

OBJETIVO: Determinar la asociación que existe entre las características clínicas de presentación y la clasificación histológica del Linfoma de Hodgkin, con la supervivencia de los pacientes de los diferentes grupos étnicos del Hospital Pediátrico Moctezuma.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, en el servicio de Oncohematología en el Hospital Pediátrico de Moctezuma de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, con la Revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN, el tamaño de muestra no es suficiente para determinar relación entre la clasificación Histológica y presentación clínica con la Supervivencia del Linfoma de Hodgkin, sin embargo, pudieron determinar asociaciones que influyen en la misma, así como en la letalidad. Por lo que es de suma importancia que posteriormente se continúe con el estudio ya que con esta asociación se podría determinar el pronóstico de nuestros Pacientes.

INDICE	PAGINA
- RESUMEN	
1.-INTRODUCCIÓN	1
2.- MATERIAL Y METODOS	13
3.- RESULTADOS.....	15
4.- DISCUSIÓN	33
5.- CONCLUSIONES	34
6.- RECOMENDACIONES.....	34
7.- BIBLIOGRAFIA.....	35

INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin (HL) es una de las formas más curables de cáncer infantil, con tasas de supervivencia a 5 años se estima que superan el 98%, sin embargo, la supervivencia global a largo plazo sigue disminuyendo, tanto de muertes tardías de linfoma de Hodgkin como de los efectos tardíos de la terapia (1).

En México se han realizado series en las que se reportan presencia de linfomas en edad pediátrica con una frecuencia del 16% ocupando el segundo lugar en presentación de neoplasias malignas en nuestro país. En un estudio llevado a cabo en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el año 2005 sobre la edad de aparición de tumores malignos en la infancia en niños de la Ciudad de México, encontrando que el LH se presentó entre los 4 y 8 años con una frecuencia del 10.7% alcanzando el tercer lugar en importancia, con importante predominio del sexo masculino 4:1. (31)

En el año 2010 se realizó un trabajo de tesis que comprendió una revisión de los casos diagnosticados entre 1994 a 2010 en el Departamento de Oncología del Hospital Pediátrico Moctezuma comprendiendo 38 casos con Linfoma de Hodgkin, los cuales correspondían a 2.3 casos por año predominando el sexo masculino, en pacientes escolares, con presentación inicial en estadios avanzados en un 36.8% (E-IV), con una supervivencia en general a 10 años de un 80 % menor a lo publicado en países desarrollados. (datos no publicados) (32)

Desde su descripción clínica en 1832, la enfermedad se ha estratificado y clasificado en distintos subgrupos. Se conocen varios factores de riesgo basados en factores patológicos y de pronóstico.

Aunque la etiología de la enfermedad sigue siendo un enigma, varios factores, incluyendo el virus de Epstein-Barr (EBV), virus del herpes humano 6 (HHV6), el citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis C (HCV), y más recientemente, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han sido implicados en la génesis de este trastorno. De éstos, el posible papel de EBV ha sido el mejor explorado. La expresión y la regulación positiva de CD30, su efecto intra y extracelular, así como los de CD25 y su asociación con síntomas típicos de LH no han sido esclarecida. Mientras que ninguna terapia curativa universalmente ha sido identificada, a partir de la radiación, diversos agentes y combinaciones de estas han dado buenos resultados, sin embargo, existe poca información acerca de la relación que guarda la clínica de presentación y la clasificación histológica con la supervivencia de esta, por lo que, es de suma importancia describir si existe tal relación (1).

ANTECEDENTES

El Linfoma de Hodgkin (HL) fue descrito por primera vez en 1832 por el Dr. Thomas Hodgkin en 7 pacientes sin la ayuda de un microscopio, los cuales presentaban crecimiento de ganglios linfáticos y del bazo (2). Treinta y tres años después, Wilks confirmó los hallazgos de Hodgkin en 15 casos más y propuso el nombre de enfermedad de Hodgkin. Posteriormente, en 1898 y 1902 las características de las células malignas binucleadas y multinucleadas de la enfermedad de Hodgkin fueron independientemente descritas por Carl Sternberg y Dorothy Reed, aunque hasta ese momento ninguno de los dos reconoció la naturaleza neoplásica de la enfermedad (3).

Del mismo modo, el tratamiento de la enfermedad que primero comenzó con la terapia de radiación en 1902 y nitrógeno de mostaza en 1946 (4) ha evolucionado a quimioterapia con modalidad combinada con o sin irradiación. Esto ha mejorado enormemente la supervivencia en esta enfermedad consiguiéndose de un 85-100% para estadios tempranos de enfermedad y 60% para estadios avanzados. (5-6)

Actualmente, se conoce que el LH es una neoplasia linfoide monoclonal que se caracteriza por la presencia de células típicas Reed-Sternberg, que pueden ser binucleadas/multinucleadas y sus variantes, células Hodgkin mononucleadas que colectivamente se conocen como células Reed-Sternberg (RS). Más recientemente, con los avances tecnológicos, se han logrado progresos considerables en el conocimiento de la biología de la enfermedad. (6-9)

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PATOGENIA

En general, la incidencia anual de LH en los Estados Unidos es de aproximadamente 2.7 casos por 100,000 personas y una tasa de mortalidad de 0.4 casos por 100,000 por año (7-8). Representando 5-8.8% de todos los cánceres infantiles. Asimismo, representa el 6% de todos los cánceres que ocurren en niños de 0 a 14 años. La incidencia anual para las personas menores de 20 años es de 1 en 1,2 millones. Esto aumenta a 1 en 3,2 millones de adolescentes de 15-19 años, por tanto, la mayor incidencia es durante la adolescencia. Existiendo una distribución por edades bimodal clara con un pico inicial en su mayor parte en los adolescentes y adultos jóvenes de entre 15-34 años.

El segundo pico se produce en los adultos mayores de 55 años ambas con ligero predominio en el sexo masculino. Para los niños menores de 10 años, los hombres superan a las mujeres en una proporción de 3-4: 1. La razón hombre-mujer iguala en niños mayores con una relación de 1,3: 1 en pacientes adolescentes (9).

En México, en población derechohabiente del IMSS la prevalencia entre todos los cánceres infantiles se ha reportado entre 7 y 15% en menores de 16 años, muy similar a la reportada para niños canadienses (14.7%), norteamericanos (15.1%) e hispanos de los Ángeles (12.9%) así como en niños del oeste de Europa (ingleses:11.2%, franceses: 15.6, alemanes: 14.8) y asiáticos (Hong Kong: 14.7, India: 14.6). (6)

En los Estados Unidos la incidencia de HL en la infancia parece aumentar con el aumento de tamaño de la familia y la disminución de la condición socioeconómica. Por el contrario, en los adultos jóvenes, LH se asocia con un mayor estatus socioeconómico en los países industrializados. En los gemelos monocigóticos, durante el período de adolescentes y adultos jóvenes, hay un mayor riesgo 99 veces mayor de desarrollar LH si uno de los gemelos es diagnosticado con esta enfermedad. Los hermanos de los pacientes con LH tienen una probabilidad siete veces mayor de desarrollar este trastorno. (9)

La causa exacta de LH es desconocida. La etiología parece variar con la edad al momento del diagnóstico y la localización geográfica. Los factores de riesgo que se han asociado con LH fueron asociados con la disminución de la inmunidad, la lactancia materna, tintes para el cabello, pesticidas, productos químicos del lugar de trabajo, el alcohol, el tabaquismo y la obesidad.

Los estudios han sugerido una etiología infecciosa para el desarrollo de las células LH siendo este más común en pacientes con infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de Epstein-Barr (EBV). Esta hipótesis ha sido apoyada por la hibridación in situ revela evidencia de genomas EBV en células RS.

Además, se han reportado varios casos de LH después de la infección del virus EBV primaria serológicamente comprobada. En los estudios de casos y controles Boston-Worcester, pacientes adultos con una historia de infección por VEB tenía un título más alto de anticuerpos contra el antígeno de la cápside que los controles.

Aproximadamente el 30% de los casos LH son positivos para el virus EBV con una mayor prevalencia de ADN del EBV en las células RS de niños de 14 años o más jóvenes (9-10). Debido a esto, existe alguna evidencia que sugiere que en LH positivos para virus de Epstein Bar pueden jugar un papel en la prevención de la apoptosis, posiblemente a través de factor nuclear kappa-B (NF-kB). EBV latente de membrana de proteína-1 (LMP-1) es una proteína expresada en la superficie de las células del virus presentando niveles variables de esta entre los diferentes subtipos histológicos de Linfoma de Hodgkin. Esta proteína de membrana imita un receptor el CD40 activado, que a su vez activa el anti-apoptótica de NF- B. NF-kappa B es un complejo de proteína que controla la transcripción de ADN y se encuentra en casi todos los tipos de células animales. La cual está implicada en diversas respuestas celulares a los estímulos tales como el estrés, las citoquinas, los radicales libres, la irradiación ultravioleta, la LDL oxidada y antígenos bacterianos o virales.

Las cadenas ligeras kappa son componentes críticos de inmunoglobulina y NF-kappa B que desempeña un papel clave en la regulación de la respuesta inmune a la infección, la regulación incorrecta de NF-KB se ha relacionado con varios tipos de cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, el shock séptico y el desarrollo inmune inadecuada. NF-KB también participa en la producción de citoquinas y la supervivencia celular (11-12).

La molécula CD30 es una glicoproteína de membrana que pertenece a la superfamilia del factor de necrosis tumoral. El dominio extracelular de esta molécula es un receptor que se une al ligando de CD30, mientras que las señales de las porciones intracelulares sirven para modular una variedad de citoquinas tales como IL-13 directamente o IL-6 a través de la activación de NF-kappa B, los niveles séricos elevados de CD30 soluble se han reportado en LH en etapa avanzada, con la presencia de síntomas B y en los casos de mala evolución (9)

Dentro de los subtipos de LH, el subtipo histológico celularidad mixta (LH-CM) representa cerca del 20% de los casos. Se asocia con la infección por el virus Epstein-Barr (VEB) y afecta principalmente a niños de edades menores; mientras que, el subtipo Esclerosis Nodular (EN) predomina en adolescentes y adultos jóvenes representando cerca del 75% (6-8). Aproximadamente, el 30 y 90 % de todos los casos con LH de países desarrollados y en vías de desarrollo se encuentran infectadas con el VEB, respectivamente. Particularmente, dos genes del VEB son considerados clave en la patogénesis de la enfermedad y están involucrados en la etiología del LH: latent membrane protein 1 y 2A (*LMP1* y *LMP2A*). *LMP1* induce la activación nuclear constitutiva del factor NF-κB simulando el receptor CD40 activado. Por su parte, se ha descrito que *LMP2A* puede simular la función del receptor de las células B. Asimismo, la información en la literatura es consistente acerca de una desregulación incrementada de la vía NF-κB en pacientes positivos al VEB.

En los casos VEB negativos, los eventos de señalización asociados con la patogénesis del LH son complementados por mutaciones en el gen de la proteína 3 del factor de necrosis tumoral alfa (*TNFAP3*) el cual codifica para el inhibidor de NF-κBA20.

Sin embargo, en varios estudios sobre todo aquellos llevados a cabo en población pediátrica no reportan una asociación consistente entre el LH y la infección por VEB. (13-14). Estudios epidemiológicos llevados hasta el momento refieren que entre los factores de riesgo para el desarrollo de LH en la edad pediátrica se encuentran un contacto social limitado, el número de hermanos, las condiciones de la vivienda, inmunodeficiencias, antecedente de infección viral, un crecimiento fetal acelerado y el antecedente de LH familiar (4.5% de los casos).

En LH, parece que hay una deficiencia inmune mediada por células T que puede ser un factor potencial de predisposición al desarrollo de LH. Esta deficiencia inmunitaria de las células T se ha descrito incluso en la enfermedad en estadio temprano. Los pacientes con LH tienden a desarrollar infecciones oportunistas. Más del 25% de los pacientes con LH van a desarrollar herpes zoster como reinfección (culebrilla) y hay una alta incidencia de infecciones por hongos y por micobacterias. Estos defectos inmunes pueden persistir incluso después de la terapia.

El papel que juega la susceptibilidad genética en el LH está fuertemente apoyado por los hallazgos de estudios llevados a cabo en gemelos monocigóticos con LH quienes tienen un riesgo casi 100 veces mayor que los gemelos dicigóticos quienes no tienen un riesgo excesivo que sugiera herencia múltiple. Cabe resaltar que, otros factores de riesgo genéticos que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar LH son la presencia de ciertos polimorfismos de un solo nucleótido. (15-16)

CLASIFICACIÓN

La clasificación moderna del LH fue introducida por Lukes y Butler quienes describieron por primera vez las características de pacientes con LH variedad esclerosis nodular. Posteriormente, fueron reconocidos cuatro subtipos de LH: 1) LH de predominio linfocítico, 2) variedad esclerosis nodular, 3) celularidad mixta y 4) depleción linfoide. Esta clasificación es utilizada actualmente por los patólogos con una buena correlación con las características clínicas permaneciendo inalterada desde hace más de tres décadas.

Por otra parte, la Clasificación Revisada de la Sociedad Americana y Europea de Linfoma incluye al LH como una neoplasia linfoide, y distingue dos tipos mayores de LH: a) Linfoma de Hodgkin Clásico (LHC) y b) Linfoma de Hodgkin Nodular con Predominio de Linfocitos (LHNPL). Todo esto basado en características clínicas, histopatológicas y moleculares. A su vez, al Linfoma de Hodgkin clásico (LHC) lo subdivide en 4 subtipos histológicos 1) rico en linfocitos (LHCRL), 2) esclerosis nodular (LHCEN), 3) celularidad mixta (LHCCM) y 4) depleción linfoide (LHCDL). Por su parte, el LHNPL es considerado por ser una entidad distinta parecida más a un linfoma no Hodgkin de células B que al propio LH. La terminología usada en la clasificación antes mencionada también fue incorporada en la clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud sustituyendo el término anterior de Enfermedad de Hodgkin por Linfoma de Hodgkin. (17,18,19,20)

Linfoma de Hodgkin Clásico variedad Esclerosis Nodular (LHCEN)

Representa aproximadamente el 70% de todos los casos de LHC y esta proporción es mayor en países en vías de desarrollo. Su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas con ligero predominio en el sexo femenino y con baja frecuencia se asocia con la infección por VEB en comparación con lo observado para otras variedades de LH. El LHCEN muestra un patrón diferente de factores de riesgo sugiriendo que este subtipo no tiene la misma etiología que los otros subtipos de LHC. Varios estudios han encontrado que el perfil de expresión génica de estos pacientes se asocia con un buen pronóstico, especialmente dicho perfil de expresión se conforma por genes que están involucrados en la inducción de apoptosis.

Linfoma de Hodgkin Clásico variedad Celularidad Mixta (LHCCM) y Depleción Linfoide (LHCDL)

El LHCCM es el segundo subtipo más frecuente de todos los LHC con una frecuencia entre 10 y 20%, mientras que el LHCDL es el subtipo más raro con una frecuencia <5% en países occidentales. En muchos países en vías de desarrollo, el LHCCM y el LHCDL son los subtipos más frecuentes. Ambas entidades tienen superposición de características epidemiológicas, clínicas y biológicas que difieren claramente de la variedad esclerosis nodular. Son más frecuentemente observados en pacientes con un nivel socioeconómico bajo, se asocian más con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es común la infección por VEB en ambas entidades, y se presentan con mayor frecuencia en hombres que en mujeres.

La variedad de LHCCM tiene un pico bimodal de mayor incidencia, el primer pico en la edad pediátrica y el segundo en pacientes adultos, mientras que, el LHCDL predomina en pacientes de edad avanzada. Generalmente, ni el LHCCM ni LHCDL afectan al timo o al mediastino, por el contrario, los ganglios periféricos y la médula ósea son sitios que están involucrados comúnmente y por lo tanto, los síntomas B (pérdida de peso, anorexia, sudoración, etcétera) son más frecuentes. En ambos tipos de LHC el pronóstico es pobre comparado con otros subtipos.

Linfoma de Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos (LHCRL)

Es el subtipo más recientemente identificado, se presenta en un 5% de todos los LHC, predomina en hombres, se presenta en edad mayor que el LHCEN. Al diagnóstico se presenta con predominio de adenopatías periféricas, mientras que, la participación mediastinal es poco frecuente, al igual que los síntomas B.

Las células tumorales usualmente no se asocian con la presencia del VEB y el pronóstico es muy bueno con tasas de supervivencia global de 97% a 30 meses.

Linfoma de Hodgkin Nodular de Predominio Linfocitario (LHNPL)

Cerca del 5% de todos los linfomas de Hodgkin son clasificados como LHNPL, este subtipo difiere del LHC en las características clínicas, epidemiológicas, de inmunofenotipo y genéticas. Es más común en hombres que en mujeres (3:1), predomina en adultos jóvenes, a menudo se presenta con grandes adenopatías periféricas y sin síntomas B. Es el único subtipo que involucra a los nódulos mesentéricos, por lo regular no hay participación mediastinal y su asociación con el VEB rara vez se observa. El pronóstico es bueno, cuando hay recidivas éstas se presentan tardíamente y el pronóstico sigue siendo bueno aun después de la recaída. (21,22,23,24,25,26,27,28,29).

Diversos sistemas de clasificación están disponibles sin embargo aún vigente la basada en las actas de la conferencia de Ann Arbor de 1971 y luego la Conferencia Cotswald en 1989, basadas en la fase de presentación de las lesiones. Fase I: Un solo ganglio linfático afectado, Fase II: Dos o más ganglios linfáticos afectados, todos en el mismo lado del diafragma, Fase III: Regiones ganglionares linfáticas afectadas, a ambos lados del diafragma; puede estar afectado el bazo, Fase IV implicación diseminada de uno o varios órganos o tejidos fuera del sistema linfático, esté afectado o no algún ganglio linfático. A: Asintomático, B pérdida de peso, fiebre, sudoración profusa nocturna. (30)

PRESENTACION CLINICA

El Linfoma de Hodgkin se presenta característicamente por un incremento en el tamaño de ganglios linfáticos. Estos nodos son a menudo asimétricos, indoloros y no adheridos a la piel. Ellos tienden a tener una consistencia gomosa y, a menudo están en conglomerados. El área del cuello y supraclavicular está involucrada en aproximadamente el 75% de los casos. Una masa mediastinal puede encontrarse en el 60% de los casos. Otras áreas de participación son el abdomen, el hígado y el bazo, las cuales pueden estar afectadas en un 25% de los casos. LH se extiende de forma contigua a través del sistema linfático, los sitios más comunes para la enfermedad extra-nodal incluyen la médula ósea, hígado, pulmón, pericardio y pleura. Los pacientes también pueden experimentar síntomas sistémicos designados como síntomas B.

Estos síntomas B pueden ocurrir en 30% de los pacientes y se componen de la tríada de fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso inexplicada de más de o igual a 10% del peso corporal. Otros síntomas sistémicos de HL pueden incluir fatiga, debilidad, y prurito. Los síntomas asociados con una masa mediastinal son tos, dolor de pecho, falta de aliento y el síndrome de la vena cava. Otros síntomas de presentación incluyen dolor abdominal, trastornos del intestino, ascitis y dolor óseo.

El diagnóstico se consigue normalmente a través de la biopsia donde se encuentran en su mayoría Linfocitos reactivos que rodean células de Reed-Sternberg las cuales son pocas. A menudo, la aspiración con aguja fina no da muestra suficiente para un diagnóstico definitivo, por lo que la biopsia por escisión es el método preferido. Histológicamente, la célula RS tiene una apariencia clásica de una célula binucleada con un nucléolo prominente sin embargo existen variaciones. Estas células parecen derivar de un B de células pre-apoptótica de origen centro germinal. La célula RS está normalmente rodeado por un fondo reactivo de eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas. El examen de los ganglios linfáticos puede revelar fibrosis de la arquitectura del tejido. (9)

La supervivencia de los pacientes pediátricos fue significativamente mayor que la de los adultos (supervivencia global a los 5 años del 94% \pm 0,5% para los niños / adolescentes vs. 78% \pm 0,3% para los adultos). En términos generales, el LH tiene un excelente pronóstico, con remisiones mayores al 80% a largo plazo en países desarrollados. Sin embargo, hay una población de pacientes con LH que son refractarios a la quimioterapia convencional. Y muchos sobrevivientes a largo plazo sufren de efectos tardíos de tratamientos excesivamente tóxicos.

La supervivencia libre de evento (SLE) fue definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera consulta hasta la fecha del primer evento (primera recaída, progresión de la enfermedad o muerte, lo que ocurra primero) o hasta la fecha del último control para los pacientes que no presentarán el evento. La supervivencia global (SG) fue definida como el tiempo transcurrido desde la primera consulta hasta la fecha de muerte por cualquier causa o la fecha del último control. Los pacientes que no presentaron evento a la fecha de la recolección de la información fueron censurados en la fecha del último control.

Hasta el momento, en México no existen estudios sobre la relación entre los marcadores del microambiente tumoral y la supervivencia de los niños con LH. Asimismo, a pesar de los avances existentes en la patogénesis del linfoma de Hodgkin (LH) se conoce poco a cerca de como las diferencias étnicas influyen tanto en el riesgo de desarrollar la enfermedad como en el pronóstico. Por lo que, es necesario conocer si existen diferencias en la patogénesis del LH entre diferentes grupos étnicos con el fin de evidenciar posibles características clínicas como factores propios del huésped y el microambiente tumoral que podrían estar influyendo en el pronóstico de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El linfoma de Hodgkin es epidemiológica e histopatológicamente único. Los patrones de incidencia están relacionados con la edad al momento del diagnóstico, la histología, la presencia del virus de Epstein Barr (VEB) en el tumor. Aunque en países desarrollados la supervivencia global a 5 años es alta, dependiendo del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, aproximadamente el 10-20% de los pacientes recaen dentro de los primeros 5 años de tratamiento. Por lo tanto, una mejor estratificación al diagnóstico mejoraría tanto el pronóstico a corto como a largo plazo. Hasta el momento, en México no existen estudios sobre la relación entre la clínica y clasificación Histopatológica con la supervivencia de los niños con LH. Asimismo, a pesar de los avances existentes en la patogénesis del linfoma de Hodgkin (LH) se conoce poco a cerca de como las diferencias étnicas influyen tanto en el riesgo de desarrollar la enfermedad como en el pronóstico. Por lo que, es necesario conocer si existen diferencias entre la clasificación histopatológica con el fin de evidenciar posibles características clínicas e histopatológicas que podrían estar influyendo en el pronóstico de los pacientes.

JUSTIFICACION

El conocer la supervivencia, podría favorecer en mejorar la atención de los pacientes, incidiendo en el tratamiento, en los cuidados de apoyo para mejorar los resultados y así mismo mejorar la calidad de vida de los pacientes. Si logramos conocer con que factores se asocia a un mejor pronóstico, ya sea del huésped o a la variabilidad histológica, se podrían utilizar como predictores de supervivencia para mejorar los resultados.

Magnitud: pacientes con linfoma de Hodgkin que se encuentran en el censo de Hospital pediátrico Moctezuma en un periodo que comprende del primero de enero del 2013, al 31 de diciembre del 2018

Trascendencia: El Hospital Pediátrico Moctezuma siendo el centro de referencia de pacientes con esta patología no se cuenta con datos estadísticos sobre la supervivencia y los factores que se asocian a un mejor pronóstico en base a las características clínicas e histopatología de presentación.

Por lo que el impacto que se obtendrá con la investigación es generar la información necesaria del mismo y con ello atribuir un pronóstico y consolidar en su momento una pauta terapéutica inclinada a los resultados.

Vulnerabilidad: al estudiarse la relación entre las características clínicas y la histopatología en relación a la supervivencia de Linfoma de Hodgkin se podrá establecer un pronóstico temprano y con ello predecir la evolución clínica.

El estudio cuenta con factibilidad adecuada ya que solo es necesaria la aplicación del cuestionario a expedientes de pacientes con antecedentes de Linfoma de Hodgkin que cuenten con criterios de inclusión y con ello determinar la supervivencia en pacientes cuyos expedientes se encuentran disponibles en el archivo del Hospital Pediátrico Moctezuma.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación que existe entre las características clínicas de presentación y la clasificación histológica del Linfoma de Hodgkin, con la supervivencia de los pacientes de los diferentes grupos étnicos del Hospital Pediátrico Moctezuma.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer las características de presentación de Linfoma de Hodgkin tales como edad, sexo, origen étnico, síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, etc.) y su relación con la supervivencia.
2. Identificar el estadio clínico al diagnóstico en base a la Clasificación de Ann Harbor
3. Conocer la influencia del estatus serológico (VEB positivo o negativo) con la presentación clínica y supervivencia en pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin
4. Conocer la clasificación Histológica en base al reporte histopatológico de presentación
5. Identificar la asociación entre la presentación clínica, clasificación histológica y la supervivencia libre de evento y global de los pacientes pediátricos diagnosticados con Linfoma de Hodgkin.
6. Obtener la letalidad de LH de acuerdo con el sexo, edad, estadio Clínico y clasificación Histológica.

HIPOTESIS

La supervivencia a largo plazo es diferente de acuerdo con las características clínicas presentes al diagnóstico y al subtipo histológico reportado, determinando el pronóstico de cada paciente.

MATERIAL Y METODOS

Se llevo a cabo un estudio analítico descriptivo transversal retrospectivo. Se incluirán pacientes que cumplan con los criterios de selección del Hospital Pediátrico Moctezuma de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México en un periodo que comprende del primero de enero del 2013, al 31 de diciembre del 2018. Durante ese tiempo se encuentran registrados 24 expedientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin sin embargo basado en los criterios de exclusión, se contaron únicamente con 19 expedientes. A los cuales se les dio un seguimiento para evaluar la supervivencia a corto (3 años) y largo plazo (5-10 años), requisitando un cuestionario donde se determine si existe relación entre la supervivencia con la clínica y clasificación histopatológica en niños de 0-17 años con 11 meses registrados en el censo de dicho hospital.

DEFINICION DEL UNIVERSO

CRITERIOS DE INCLUSION

Se establecieron como criterios de inclusión pacientes del Hospital Pediátrico Moctezuma con Linfoma de Hodgkin los cuales contarán con clasificación Histológica durante el periodo de estudio sin importar sexo y que se encontraran entre los 0 a los 17 años 11 meses de edad.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Como criterios de no inclusión se especificaron pacientes los cuales no contarán con expediente clínico completo, así como pacientes de los cuales no se contará con clasificación histológica reportada en el expediente o no se describiera en el mismo la presentación clínica inicial.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Se eliminaron a pacientes los cuales no contaran con datos completos del protocolo diagnóstico de los cuales en la mayoría de los casos fue debido a abandono de tratamiento y/ o seguimiento en Hospital Pediátrico Moctezuma.

DISEÑO DE LA MUESTRA

Se tomarán en cuenta expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin registrados en el Censo del Hospital Pediátrico Moctezuma.

DETERMINACION DE VARIABLES

Fueron estudiadas las siguientes variables:

Supervivencia libre de evento, variable dependiente, la cual se define como el tiempo transcurrido a partir del diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa o el último seguimiento.

Clasificación Histológica, variable independiente, definida como, Características histopatológico basada en la descripción de patología que se realiza en la toma de biopsia.

Estadificación de Ann- Harbor, variable independiente siendo esta la clasificación en la cual nos basamos para identificar la presentación clínica inicial, siendo esta una clasificación ordinal expresada en 4 estadios clínicos (I, II, III, IV). Ya que se toman en cuenta los síntomas B en dicha clasificación (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna) dichos puntos se tomaron en cuenta como variables independientes.

Edad, variable demográfica, siendo definida como tiempo transcurrido del nacimiento a la fecha que se realizó el diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

Sexo, variable demográfica, definida como Característica biológica que distingue el hombre de la mujer,

ESTRATEGIAS PARA RECOLECCION DE DATOS

La información se obtendrá a partir de la revisión de expedientes Clínicos de pacientes registrados en un censo los cuales son atendidos en el Hospital Pediátrico Moctezuma; con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin. Para la fase de recolección de datos, se obtendrán datos de dicho expediente clínico los cuales serán trasladados a una cédula de recolección de datos.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Se considera protocolo de estudio sin riesgo ya que no se realiza ninguna intervención sobre la población estudiada ya que únicamente se aplicará la cédula de recolección de datos en la revisión del Expediente Clínico, la cual se utilizará exclusivamente por personal de salud evitando así el riesgo de invadir la confidencialidad de nuestros pacientes asegurando con ello el resguardo de sus datos.

RESULTADOS

Se realizó la prueba de normalidad de los datos de cada una de las variables utilizando las medidas de forma de sesgo y curtosis, así como, la prueba de Shapiro-Wilks.

Las medidas de tendencia central y de dispersión utilizadas para las variables cuantitativas con distribución normal que se utilizaron fueron la media y la desviación estándar; en el caso de las variables cuantitativas sin distribución normal de los datos fueron empleadas la mediana y el rango intercuartil. En caso de variables cualitativas, se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes.

Para realizar la comparación entre las medidas de tendencia central entre ambos sexos, se realizó en las variables cuantitativas con distribución normal la prueba t de student, y en las variables sin distribución normal la prueba Wilcoxon rank-sum. En las variables categóricas se utilizó chi-square Pearson's test.

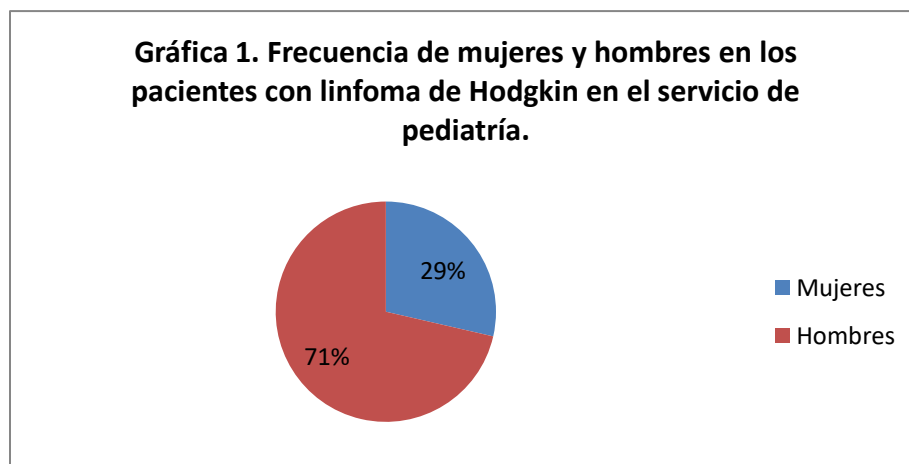
Se realizó la caracterización de los sujetos de acuerdo al sexo y al tipo histológico de Linfoma de Hodgkin.

Se realizó un análisis estratificado por sexo, por categorías de edad (con base en el percentil 50) y por tipo histológico de Linfoma de Hodgkin, para obtener las medidas de frecuencia de complicaciones, infecciones, hemorragia y muerte, a través del cálculo de riesgos y letalidad, así como, medidas de asociación, tales como la razón de riesgos.

Se efectuaron análisis de supervivencia a través de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, siendo la variable del evento la muerte, y las variables de grupos el tipo histológico y los estadios del Linfoma de Hodgkin.

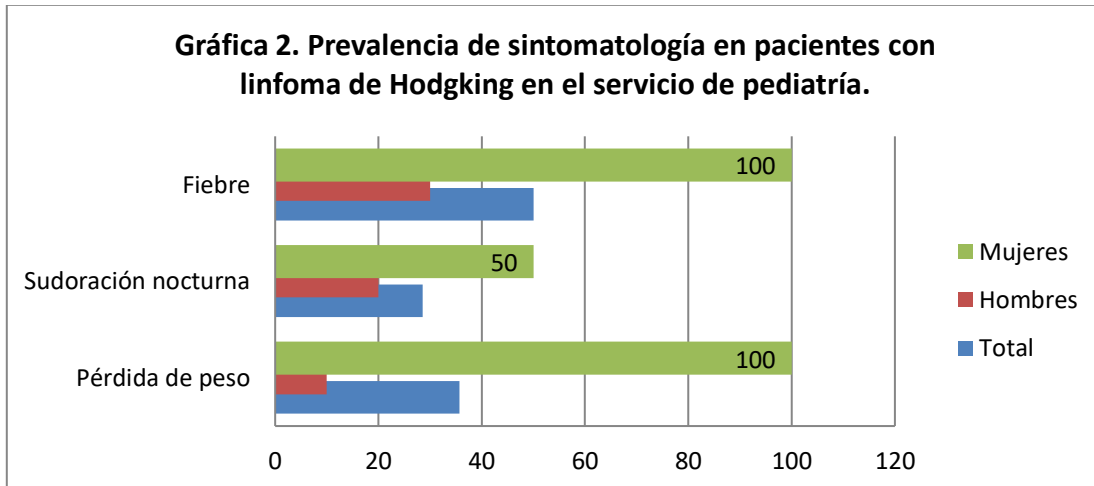
Para el análisis, se empleó el paquete estadístico de STATA v.14.2. El valor de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

La población de estudio se encuentra conformada por 14 sujetos con el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, de los cuales, el 71.4% son hombres y el 28.6% mujeres, con una edad de promedio de 12 años (DS 3.5 años), encontrándose diferencia entre la edad de hombres (media 11.3 años (DS 3.5)) y mujeres (media 13.5 años (DS 3.7)). El 100% de los pacientes se encuentra en un estatus socioeconómico bajo. (Tabla 1) (Gráfica 1)

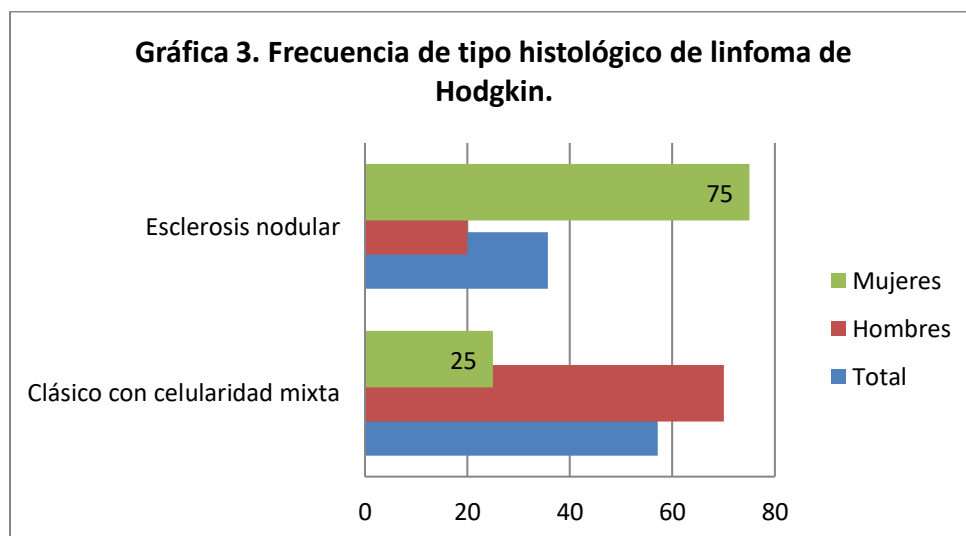


Entre la sintomatología de los pacientes, la pérdida de peso tuvo una prevalencia del 35.7% en los sujetos, encontrándose una diferencia significativamente estadística entre sexos, ya que el 100% de las mujeres la padeció, a comparación del 10% de los hombres. Con respecto a la sudoración nocturna, se presentó en el

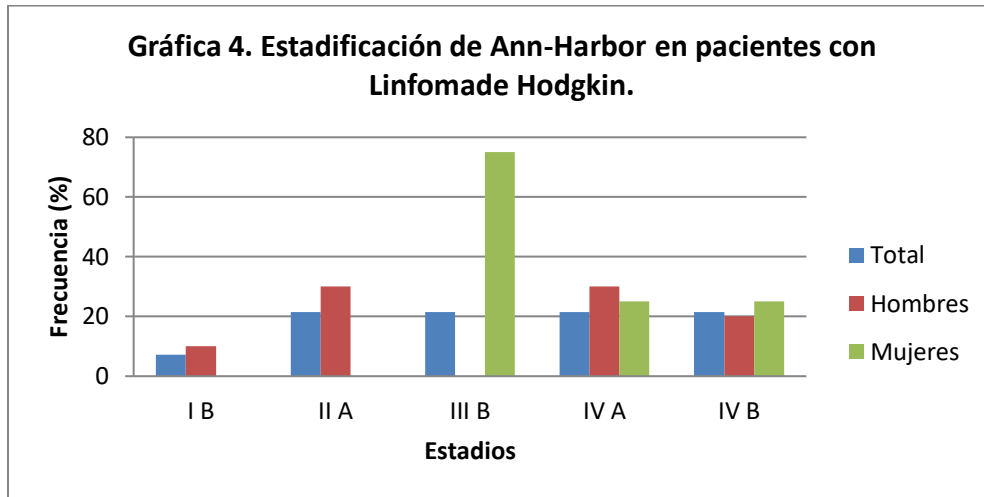
28.6% de la población, con una frecuencia del 50% en las mujeres y del 20% en los hombres. Finalmente, con respecto a la fiebre, el 50% de los sujetos la presentó, siendo nuevamente significativamente mayor la frecuencia en mujeres (100%) que en los hombres (30%). (Gráfica 2)



La principal clasificación histológica realizada en los individuos con linfoma de Hodgkin fue el de tipo clásico con celularidad mixta (57.1), de la cual, los hombres tuvieron una mayor frecuencia de presentación (70%) en comparación con las mujeres (25%). El segundo tipo histológico más común fue el de esclerosis nodular, presentándose en el 35.7% de la población, siendo más frecuente su presentación en mujeres (75%) en comparación con los hombres (20%). (Gráfica 3)

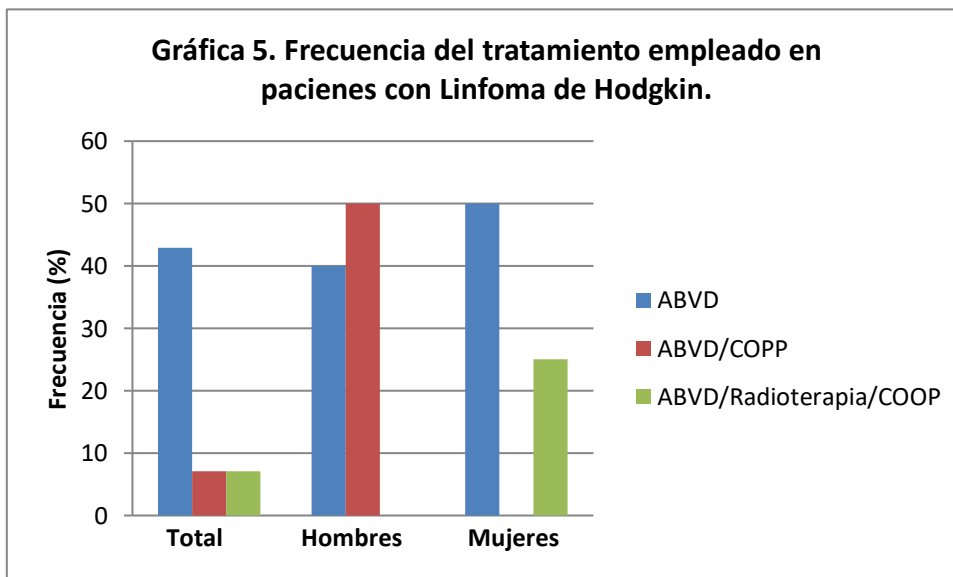


De acuerdo a la estadificación de Ann-Harbor, las mujeres tuvieron en el 75% de los casos un estadio III B, seguido del IV B (25%), en comparación de los hombres, en donde fueron más comunes el II A (30%) y el IV A (30%). (Gráfica 4)

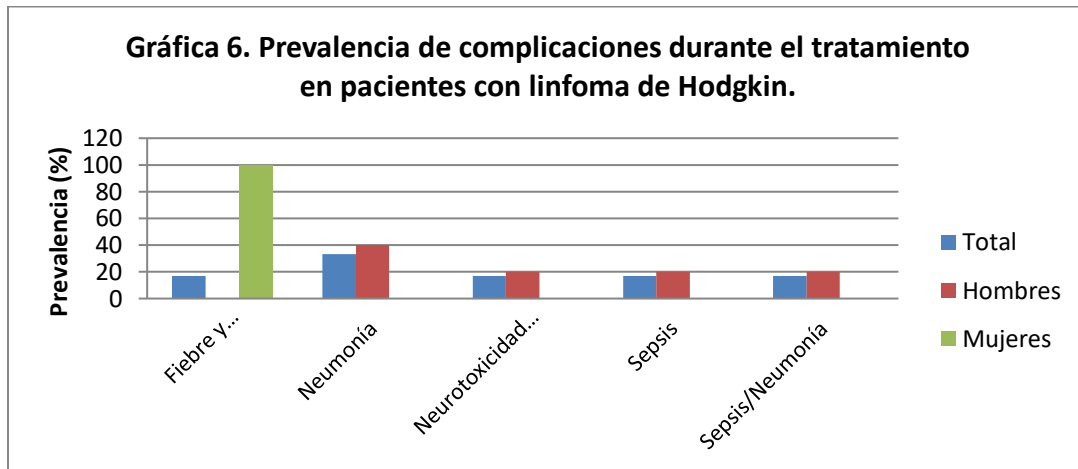


A través de un estudio de serología se determinó la infección por virus Epstein-Barr, mostrando un resultado positivo en el 21.4% de los casos, lo cual representa el 25% en el grupo de las mujeres y el 20% en el de los hombres.

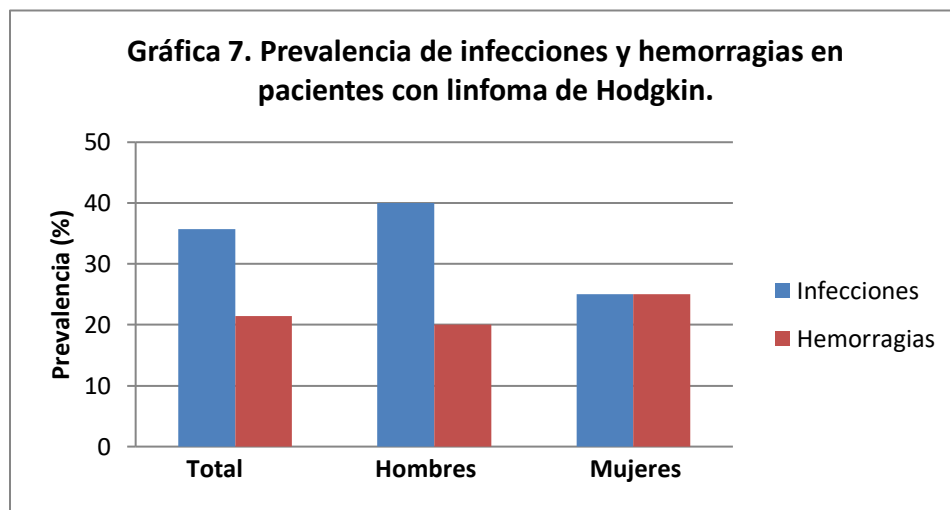
El tratamiento que se utilizó con mayor frecuencia fue ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) en el 42.9% de los pacientes, posteriormente, con la misma frecuencia (7.1%) se adicionó a la terapia con ABVD COPP y finalmente con radioterapia. En las mujeres, no se utilizó ABVD – COPP en ningún paciente, al igual que radioterapia en los hombres. (Gráfica 5)



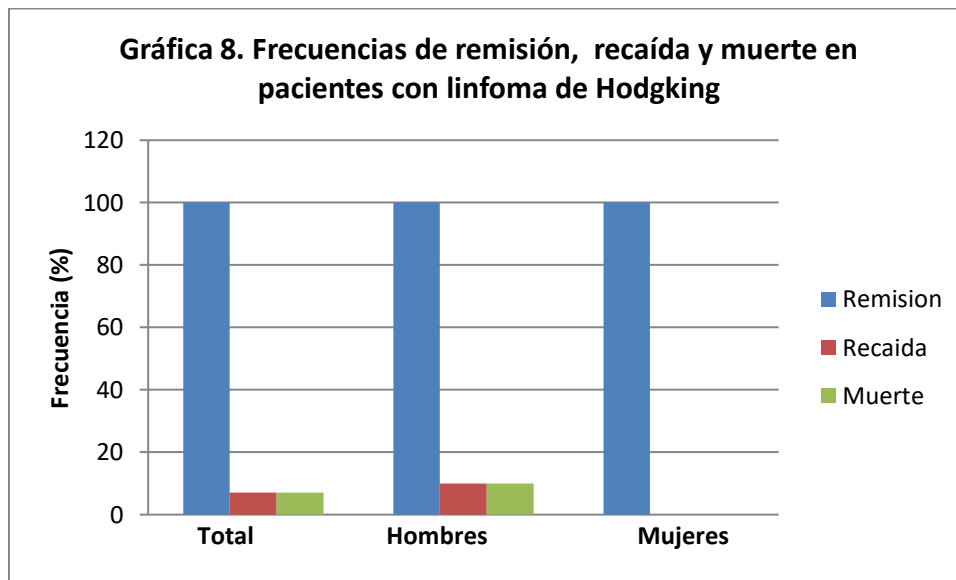
El 42.9% de los sujetos presentaron complicaciones durante el tratamiento, encontrándose una prevalencia del 50% en los hombres y del 25% en las mujeres, siendo estadísticamente significativa (valor $p= 0.44$). En la población de estudio y en el grupo de los hombres, la principal complicación fue la neumonía (33.3% y 40% respectivamente) seguida de la neumonía en los hombres (40%), en cambio, en las mujeres fue la fiebre y neutropenia en el 100% de las pacientes. (Gráfica 6)



El 35.7% de la población padecieron infecciones que requirieron su hospitalización, siendo el sitio de infección más común el pulmonar (20%), seguidos con la misma frecuencia el gastrointestinal, sepsis y choque séptico (20% cada uno de ellos). El 21.4% de los sujetos presentaron hemorragias que requirieron de transfusión sanguínea, siendo en todos los casos, el sitio de hemorragia la piel y mucosas (100%) (Gráfica 7)



El 92.9% de los pacientes, lo cual representa al 90% de los hombres y al 100% de las mujeres, presentaron la remisión del linfoma de Hodgkin; sin embargo, el 7.1% de los sujetos (es decir, el 10% de los hombres) recayeron, siendo el sitio de recaída el ganglio cervical derecho (100%). De igual manera, en el 7.1% de los casos se presentó el fallecimiento del paciente, representando el 10% del grupo de los hombres. (Gráfica 8)



Con respecto al tipo histológico del Linfoma de Hodgkin, el 87.5% de los hombres y el 12.5% de las mujeres tuvieron el diagnóstico de celularidad mixta, en cambio, el 60% de las mujeres y el 40% de los hombres tuvieron el de esclerosis nodular. La edad promedio entre los grupos de ambos diagnósticos histológicos mostró una diferencia significativamente estadística (valor $p= 0.39$), ya que la edad promedio del grupo clásico con celularidad mixta fue de 11.5 años (DS 3.7) y de 13.5 años (DS 3.7) en el de esclerosis nodular. El 100% de los pacientes se encuentra en un estatus socioeconómico bajo. (Tabla 1) (Gráfica 9)

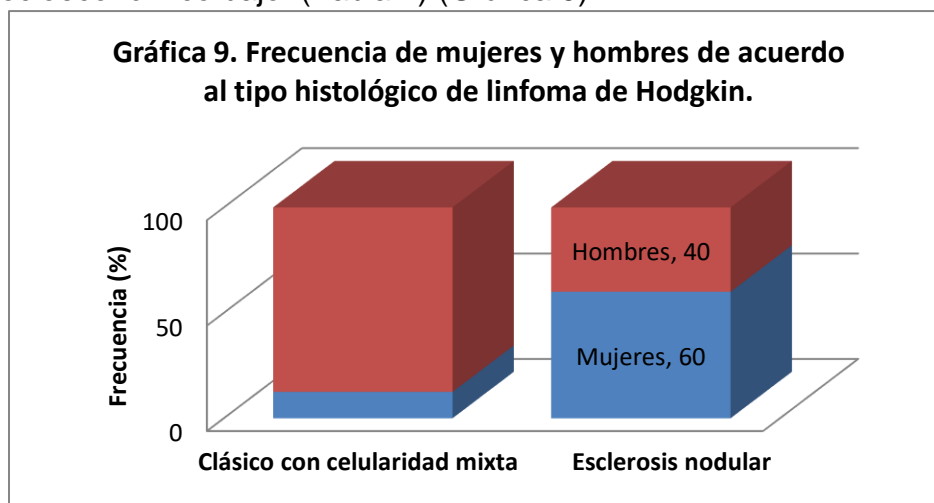
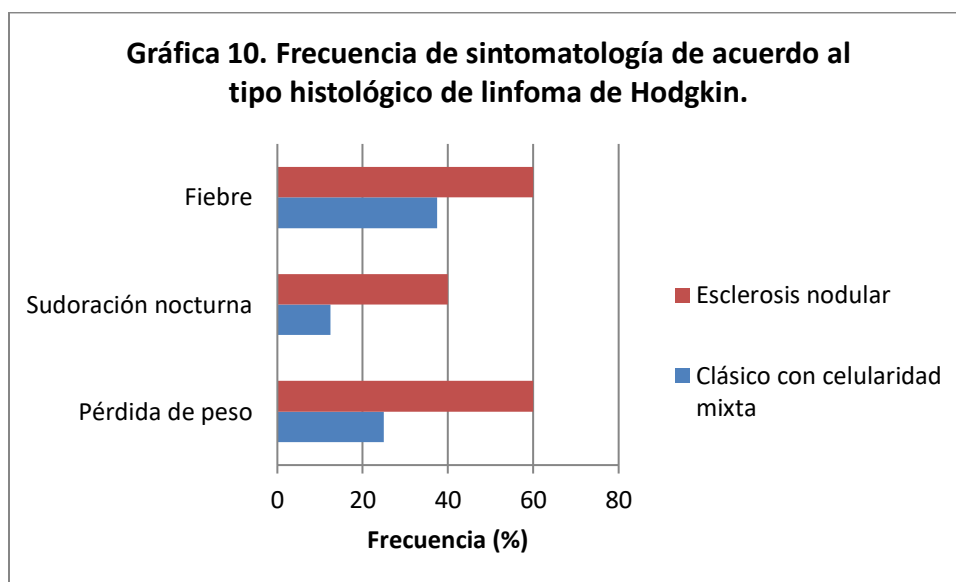


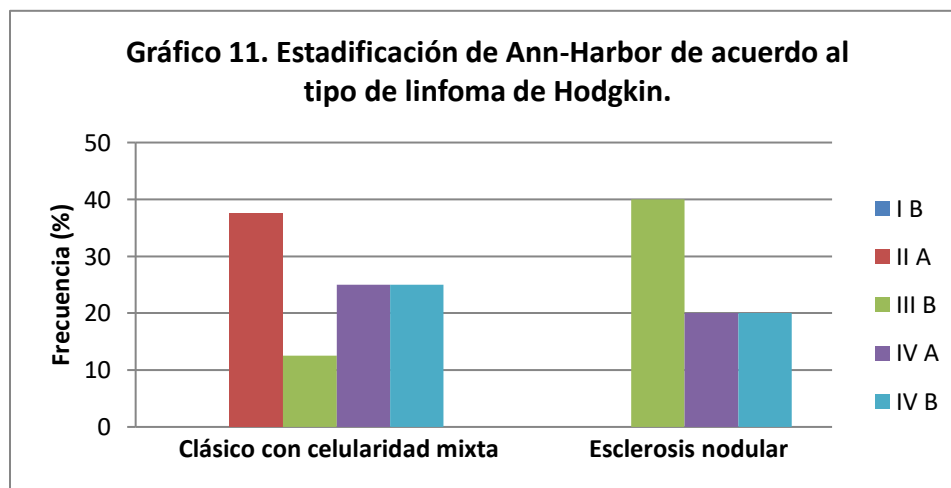
Tabla 1. Caracterización de variables sociodemográficas y biológicas en pacientes con Linfoma de Hodgkin en el servicio de pediatría.

Características	Total (n=14)	Hombres (n= 10)	Mujeres (n= 4)	Valor p
Sexo				
Mujer [n(%)]	4 (28.6)			
Hombre [n(%)]	10 (71.4)			
Edad (años) [media(DS)]	12 (3.5)	11.3 (3.5)	13.5 (3.7)	0.33
Estatus socioeconómico bajo [n(%)]	16 (100)	10 (100)	4 (100)	
Pérdida de peso [n(%)]	5 (35.7)	1 (10)	4 (100)	0.00
Sudoración nocturna [n(%)]	4 (28.6)	2 (20)	2 (50)	0.26
Fiebre [n(%)]	7 (50)	3 (30)	4 (100)	0.01
Clasificación histológica				0.15
Clásico celularidad mixta [n(%)]	8 (57.1)	7 (70)	1 (25)	-
Esclerosis nodular [n(%)]	5 (35.7)	2 (20)	3 (75)	-
Estadificación de Ann - Harbor				0.06
I B [n(%)]	1 (7.1)	1 (10)	0	-
II A [n(%)]	3 (21.4)	3 (30)	0	-
III B [n(%)]	3 (21.4)	0	3 (75)	-
IV A [n(%)]	3 (21.4)	3 (30)	0	-
IV B [n(%)]	3 (21.4)	2 (20)	1 (25)	-
Serología para infección por Virus Epstein-Barr [n(%)]	3 (21.4)	2 (20)	1 (25)	
Tratamiento				0.17
ABVD [n(%)]	6 (42.9)	4 (40)	2 (50)	-
ABVD / COPP [n(%)]	5 (7.1)	5 (50)	0	-
ABVD / Radioterapia / COPP [n(%)]	1 (7.1)	0	1 (25)	-
Complicaciones durante el tratamiento [n(%)]	6 (42.9)	5 (50)	1 (25)	0.44
Fiebre y neutropenia [n(%)]	1 (16.7)	0	1 (100)	-
Neumonía [n(%)]	2 (33.3)	2 (40)	0	-
Neurotoxicidad periférica [n(%)]	1 (16.7)	1 (20)	0	-
Sepsis [n(%)]	1 (16.7)	1 (20)	0	-
Sepsis/Neumonía [n(%)]	1 (16.7)	1 (20)	0	-
Infecciones que requirieron hospitalización [n(%)]	5 (35.7)	4 (40)	1 (25)	0.6
Sitio de infección				0.38
Gastrointestinal [n(%)]	1 (20)	0	1 (100)	-
Pulmonar [n(%)]	2 (40)	2 (50)	0	-
Pulmonar / Sepsis / Choque séptico [n(%)]	1 (20)	1 (25)	0	-
Sepsis [n(%)]	1 (20)	1 (25)	0	-
Hemorragias que requirieron transfusión [n(%)]	3 (21.4)	2 (20)	1 (25)	0.84
Sitio de hemorragia: piel y mucosas	3 (100)	2 (100)	1 (100)	0.83
Remisión [n(%)]	13 (92.9)	9 (90)	4 (100)	0.51
Recaída [n(%)]	1 (7.1)	1 (10)	0	0.51
Sitio de recaída: ganglio cervical derecho [n(%)]	1 (100)	1 (100)	0	0.52
Muerte [n(%)]	1 (7.1)	1 (10)	0	0.51

De acuerdo con la sintomatología de los pacientes, la pérdida de peso tuvo una frecuencia del 25% en los sujetos con el tipo clásico con celularidad mixta, y en un 60% en el grupo de esclerosis nodular, siendo nuevamente diferentes estadísticamente (valor $p=0.21$). Con respecto a la sudoración nocturna, se presentó en el 40% de los pacientes con tipo esclerosis nodular, comparado con el 12.5% de los que tuvieron el diagnóstico histológico de clásico con celularidad mixta. Además, se observó que la fiebre se presentó en el 60% de los pacientes con esclerosis nodular, en comparación con el 37.5% de tipo clásico con celularidad mixta. (Gráfica 10) (Tabla 2)

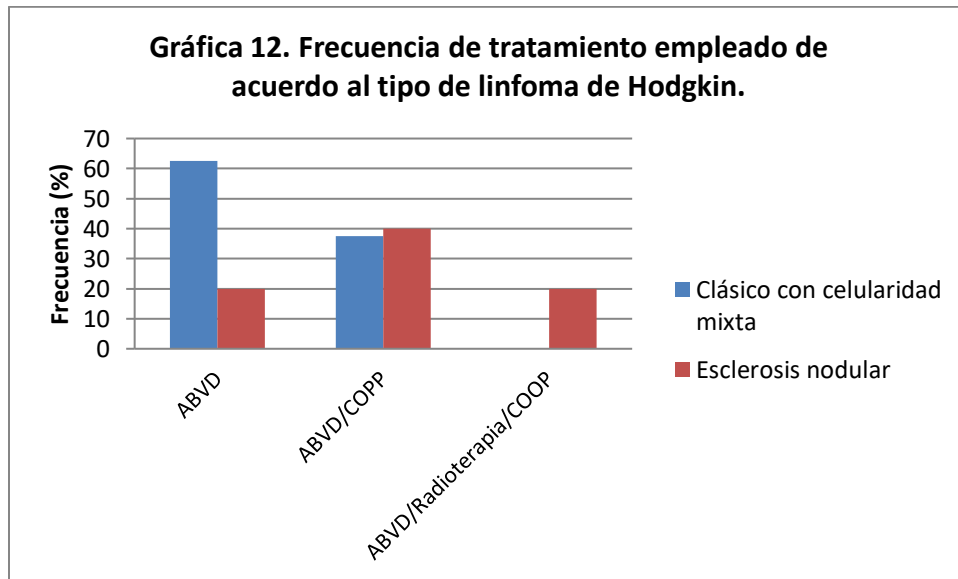


Con respecto a la estadificación de Ann-Harbor, los pacientes con el tipo clásico con celularidad mixta se presentó con mayor frecuencia el estadio IIA (37.5%), seguido del IV A y IV B (ambos en el 25% de los casos). En el grupo de pacientes con el tipo de esclerosis nodular, se encontró con mayor frecuencia el estadio III B (40%), seguido por el IV A y IV B (20% en ambos casos). (Gráfica 11)

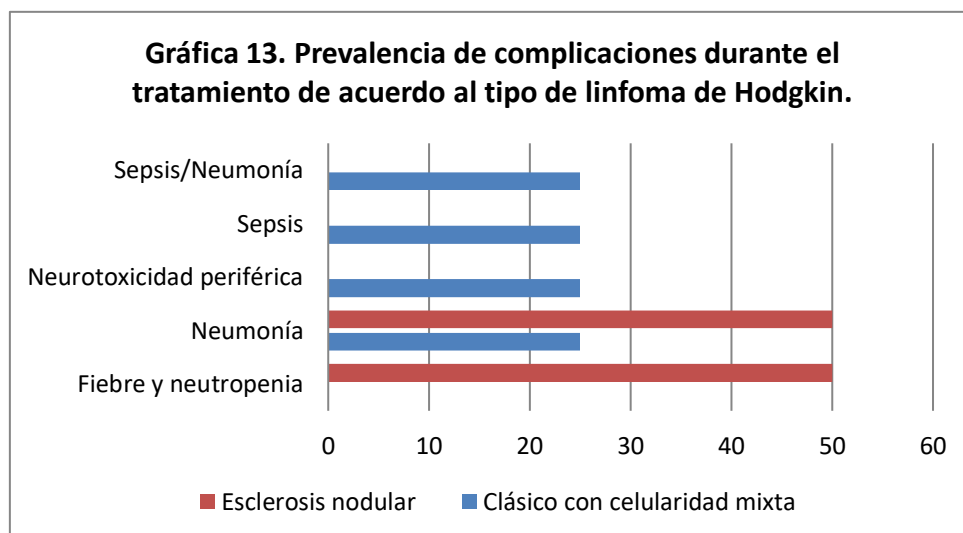


Con respecto a la por virus Epstein-Barr, los resultados de la serología fueron positivos en el 20% de los sujetos con el tipo esclerosis nodular y en el 12.5% de los del tipo clásico con celularidad mixta.

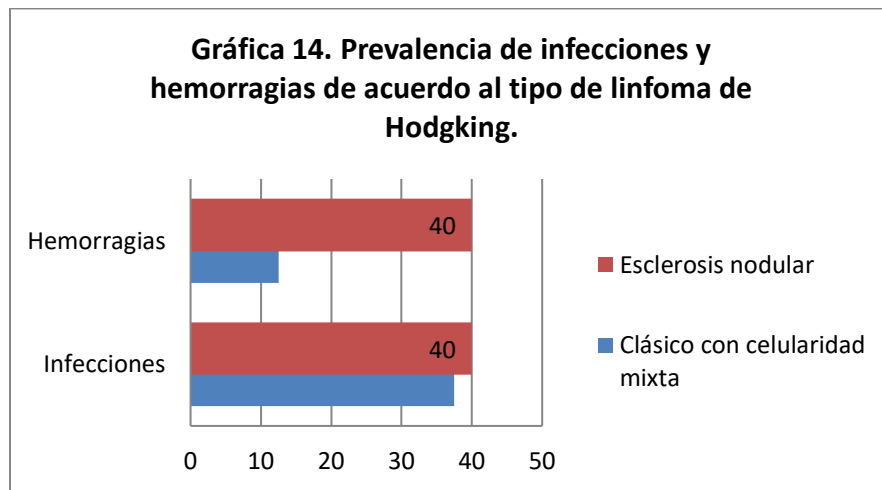
El tratamiento que se utilizó con mayor frecuencia en el tipo clásico con celularidad mixta fue ABVD (62.5%), seguido del que ABVD + COPP (37.5%). En cambio, en el grupo del tipo esclerosis nodular, el tratamiento más frecuentemente utilizado fue ABVD + COPP (40%), seguido en la misma medida por el ABVD y el de radioterapia (20%). (Gráfica 12)



El 50% de los sujetos en el grupo del tipo clásico con celularidad mixto presentaron complicaciones durante el tratamiento, en comparación con el 40% de los sujetos con el tipo de esclerosis nodular, en donde, se presentó con la misma prevalencia la fiebre y neutropenia, así como, la neumonía (50%). (Gráfica 13)



El 35.7% de la población con el tipo clásico con celularidad mixto presentaron infecciones que requirieron su hospitalización, siendo el sitio de infección más común el pulmonar (66.7%), seguidos de la sepsis (33.3%). El 40% de los sujetos en el tipo de esclerosis nodular presentaron dichas infecciones en el 50% de los casos en el sistema gastrointestinal y en el pulmonar, el cual los llevó a choque séptico. Se presentaron en el 40% de los pacientes con el tipo de esclerosis nodular y en el 12.5% del tipo clásico con celularidad mixta, hemorragias que requirieron de transfusión sanguínea, siendo en todos los casos, el sitio de afectación la piel y mucosas (100%) (Gráfica 14)



El 100% de los sujetos de ambos grupos presentaron remisión del linfoma de Hodgkin, sin embargo, el 20% de los sujetos del grupo de esclerosis nodular presentaron recaída en el ganglio cervical derecho. Finalmente, el 20% de individuos de dicho tipo de linfoma Hodgkin fallecieron. (Gráfica 15)

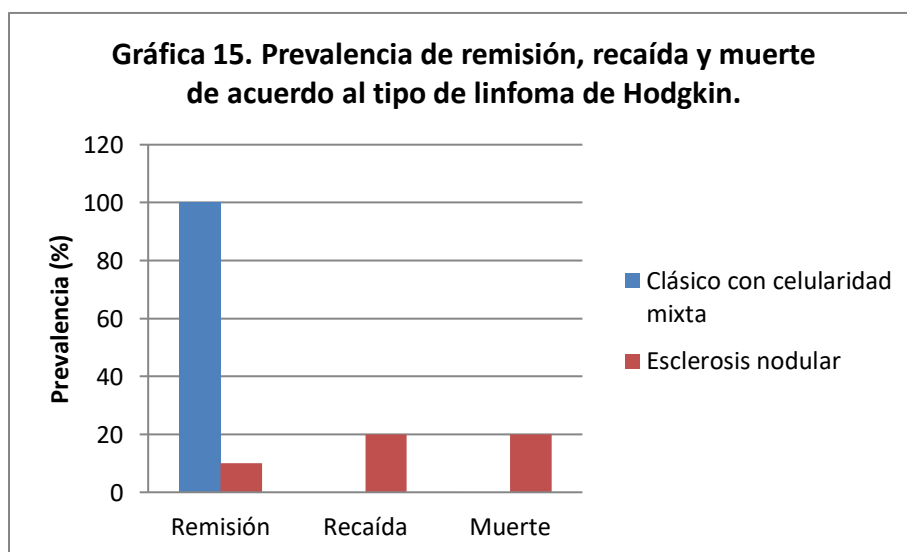


Tabla 2. Caracterización de variables sociodemográficas y biológicas de acuerdo al tipo de Linfoma de Hodgkin en pacientes del servicio de pediatría.

Características	Clásico celularidad mixta (n= 8)	Esclerosis nodular (n= 5)	Valor p
Sexo			0.07
Mujer [n(%)]	1 (12.5)	3 (60)	-
Hombre [n(%)]	7 (87.5)	2 (40)	-
Edad (años) [media(DS)]	11.5 (3.7)	13.5 (3.7)	0.39
Estatus socioeconómico bajo [n(%)]	8 (100)	5 (100)	0.04
Pérdida de peso [n(%)]	2 (25)	3 (60)	0.21
Sudoración nocturna [n(%)]	1 (12.5)	2 (40)	0.25
Fiebre [n(%)]	3 (37.5)	3 (60)	0.43
Serología para infección por Virus Epstein-Barr [n(%)]	1 (12.5)	1 (20)	0.72
Estadificación de Ann - Harbor			0.34
I B [n(%)]	0	0	-
II A [n(%)]	3 (37.5)	0	-
III B [n(%)]	1 (12.5)	2 (40)	-
IV A [n(%)]	2 (25)	1 (20)	-
IV B [n(%)]	2 (25)	1 (20)	-
Tratamiento			0.22
ABVD [n(%)]	5 (62.5)	1 (20)	-
ABVD / COPP [n(%)]	3 (37.5)	2 (40)	-
ABVD / Radioterapia / COP [n(%)]	0	1 (20)	-
Complicaciones durante el tratamiento [n(%)]	4 (50)	2 (40)	0.60
Fiebre y neutropenia [n(%)]	0	1 (50)	-
Neumonía [n(%)]	1 (25)	1 (50)	-
Neurotoxicidad periférica [n(%)]	1 (25)	0	-
Sepsis [n(%)]	1 (25)	0	-
Sepsis/Neumonía [n(%)]	1 (25)	0	-
Infecciones que requirieron hospitalización [n(%)]	3 (37.5)	2 (40)	0.93
Sitio de infección			0.28
Gastrointestinal [n(%)]	0	1 (50)	-
Pulmonar [n(%)]	2 (66.7)	0	-
Pulmonar / Sepsis / Choque séptico [n(%)]	0	1 (50)	-
Sepsis [n(%)]	1 (33.3)	0	-
Hemorragias que requirieron transfusión [n(%)]	1(12.5)	2 (40)	0.25
Sitio de hemorragia: piel y mucosas	1 (100)	2 (100)	0.25
Remisión [n(%)]	8 (100)	5 (100)	0.03
Recaída [n(%)]	0	1 (20)	0.19
Sitio de recaída: ganglio cervical derecho [n(%)]	0	1 (100)	0.19
Muerte [n(%)]	0	1 (20)	0.19

Con respecto a la categoría de sexo, los pacientes con Linfoma de Hodgkin del servicio de pediatría tienen mayor riesgo de presentar complicaciones durante el tratamiento, en comparación con las pacientes en el mismo servicio (RP 2.22). Los pacientes de Linfoma de Hodgkin con edades de 7 a 13 años tienen mayor probabilidad de presentar complicaciones durante el tratamiento, en comparación con los mayores de 14 años (RP 3.13). Los pacientes de Linfoma de Hodgkin con el tipo histológico clásico con celularidad mixta tienen mayor riesgo de presentar complicaciones durante el tratamiento, en comparación con aquellos que presentan el tipo histológico de esclerosis nodular (RR 1.25). (Tabla 3)

Tabla 3. Análisis estratificado por sexo, categorías de edad y tipo histológico para la frecuencia de complicaciones durante el tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin del servicio de pediatría.

Grupos por sexo, edad y tipo histológico	n	No. de sujetos con complicaciones (n= 6)	Prevalencia de de complicaciones	Razón de prevalencias de complicaciones
Total	13	6	0.46	
Sexo				
Mujeres	4	1	0.25	0.45
Hombres	9	5	0.56	2.22
Edad				
7 - 13 años	8	5	0.63	3.13
14 - 18 años	5	1	0.20	0.32
Tipo histológico				
Clásico celularidad mixta	8	4	0.50	1.25
Esclerosis nodular	5	2	0.40	0.80

Con respecto a la categoría de sexo, los pacientes con Linfoma de Hodgkin del servicio de pediatría tienen mayor riesgo de presentar infecciones en comparación con las pacientes en el mismo servicio (RP 1.78). Los pacientes de Linfoma de Hodgkin con edades de 14 a 18 años tienen mayor probabilidad de presentar infecciones, en comparación con los menores con edades entre 7 a 13 años (RP 1.07). Los pacientes de Linfoma de Hodgkin con el tipo histológico esclerosis nodular tienen mayor riesgo de presentar infecciones, en comparación con aquellos que presentan el tipo histológico clásico con celularidad mixta (RR 1.07). (Tabla 4)

Tabla 4. Análisis estratificado por sexo, categorías de edad y tipo histológico para la frecuencia de infecciones en pacientes con Linfoma de Hodgkin del servicio de pediatría.

Grupos por sexo, edad y tipo histológico	n	No. de sujetos con infecciones (n= 5)	Prevalencia de infecciones	Razón de prevalencias de infecciones
Total	13	5	0.38	
Sexo				
Mujeres	4	1	0.25	0.56
Hombres	9	4	0.44	1.78
Edad				
7 - 13 años	8	3	0.38	0.94
14 - 18 años	5	2	0.40	1.07
Tipo histológico				
Clásico celularidad mixta	8	3	0.38	0.94
Esclerosis nodular	5	2	0.40	1.07

Con respecto a la categoría de sexo, las pacientes con Linfoma de Hodgkin del servicio de pediatría tienen mayor riesgo de presentar hemorragias en comparación con los pacientes en el mismo servicio (RP 1.13). Los pacientes de Linfoma de Hodgkin con edades de 7 a 13 años tienen mayor probabilidad de presentar hemorragias, en comparación con los mayores de 14 años (RP 1.25). Los pacientes de Linfoma de Hodgkin con el tipo histológico esclerosis nodular tienen 2.2 veces más riesgo de presentar hemorragias, en comparación con aquellos que presentan el tipo histológico clásico con celularidad mixta (RR 3.20). (Tabla 5)

Tabla 5. Análisis estratificado por sexo, categorías de edad y tipo histológico para la frecuencia de hemorragias en pacientes con Linfoma de Hodgkin del servicio de pediatría.

Grupos por sexo, edad y tipo histológico	n	No. de hemorragias (n= 3)	Prevalencia de hemorragias	Razón de prevalencias de hemorragias
Total	13	3	0.23	
Sexo				
Mujeres	4	1	0.25	1.13
Hombres	9	2	0.22	0.89
Edad				
7 - 13 años	8	2	0.25	1.25
14 - 18 años	5	1	0.20	0.80
Tipo histológico				
Clásico celularidad mixta	8	1	0.13	0.31
Esclerosis nodular	5	2	0.40	3.20

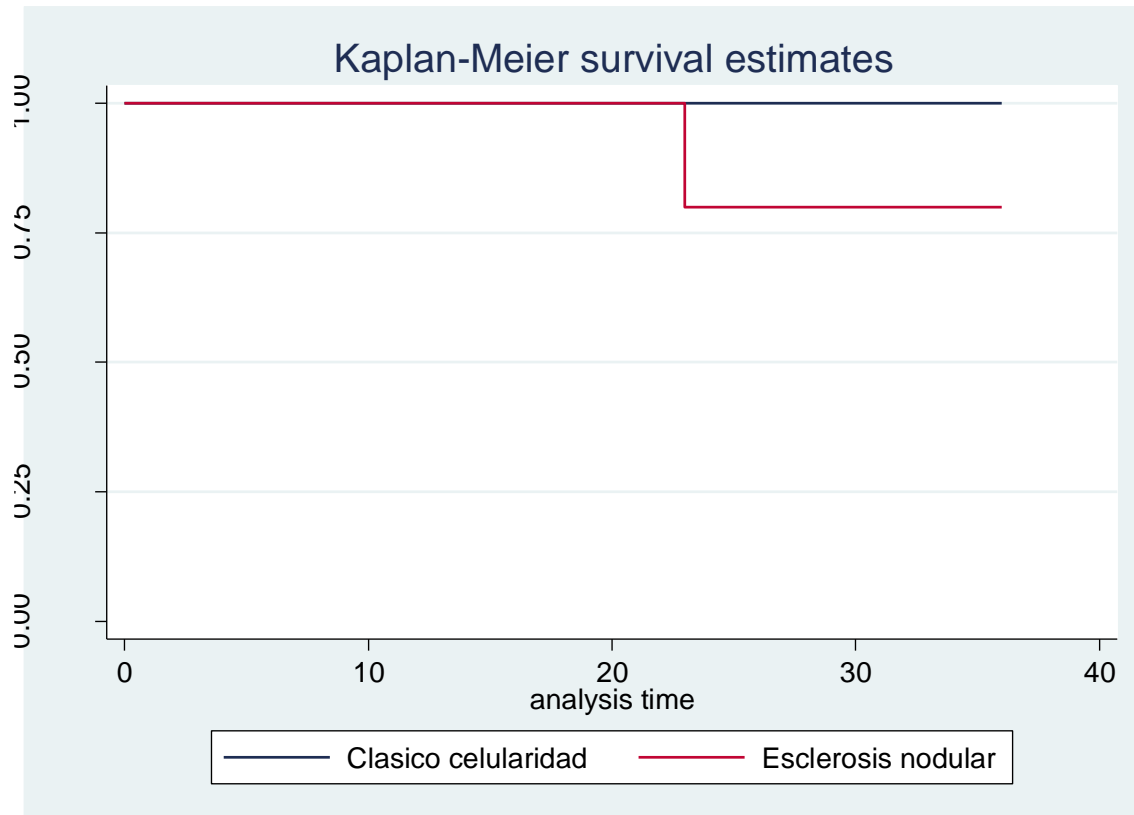
La letalidad del Linfoma de Hodgkin en el servicio de pediatría es del 8%; al realizar el análisis estratificado, los hombres tienen una letalidad del 11%, los pacientes con edades entre 14 a 18 años, así como aquellos con el tipo histológico de esclerosis nodular, tienen una letalidad del 20%, en contraste con el grupo de mujeres, de pacientes con edades de 7 a 13 años y con el tipo histológico clásico con celularidad mixta, en los cuales no se presentaron fallecimientos. (Tabla 6)

Tabla 6. Análisis estratificado por sexo, categorías de edad y tipo histológico para la letalidad en pacientes con Linfoma de Hodgkin del servicio de pediatría.

Grupos por sexo, edad y tipo histológico	n	No. de muertes (n=)	Letalidad
Total	13	1	0.08
Sexo			
Mujeres	4	0	0.00
Hombres	9	1	0.11
Edad			
7 - 13 años	8	0	0.00
14 - 18 años	5	1	0.20
Tipo histológico			
Clásico celularidad mixta	8	0	0.00
Esclerosis nodular	5	1	0.20

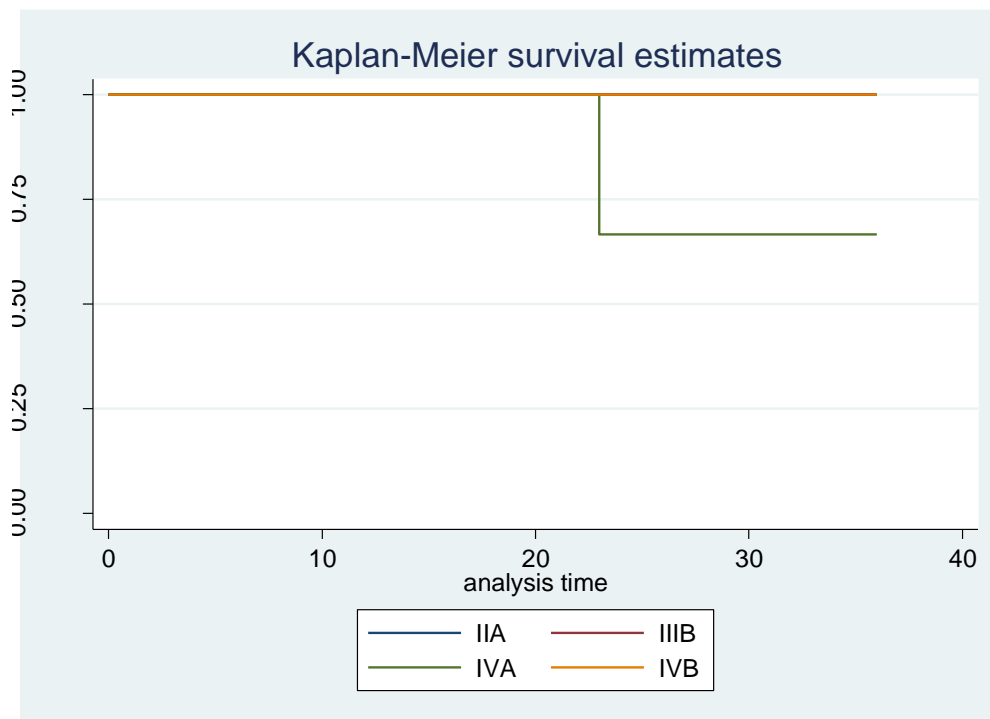
A través del análisis de supervivencia por medio de las curvas de Kaplan-Meier, se puede observar que la tasa de supervivencia en los pacientes con Linfoma de Hodgkin del tipo histológico de esclerosis nodular es menor (Tasa de supervivencia del 76.9% a los 3 años) en comparación con la del tipo clásico con celularidad mixta (Tasa de supervivencia del 100% a los 3 años). (Gráfica 16).

Gráfica 16. Análisis de supervivencia por curva de Kaplan-Meier para comparar la letalidad del Linfoma de Hodgkin de acuerdo con al tipo histológico.



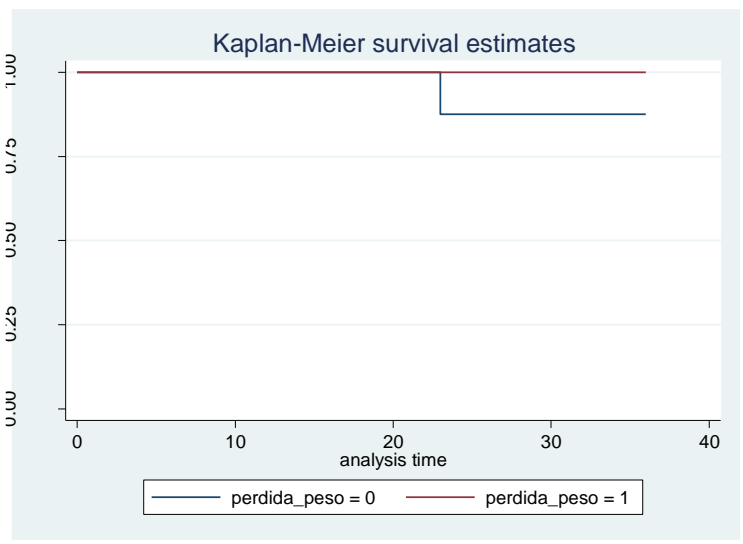
Con respecto al estadio Ann-Harbor de Linfoma de Hodgkin, se puede observar que la supervivencia de los pacientes en estadio IVA es del 76.9% a los tres años, en comparación con los pacientes en diferentes estadios (100% de supervivencia a los tres años). (Gráfica 17).

Gráfica 17. Análisis de supervivencia por curva de Kaplan-Meier para comparar la letalidad del Linfoma de Hodgkin de acuerdo con al estadio Ann-Harbor.

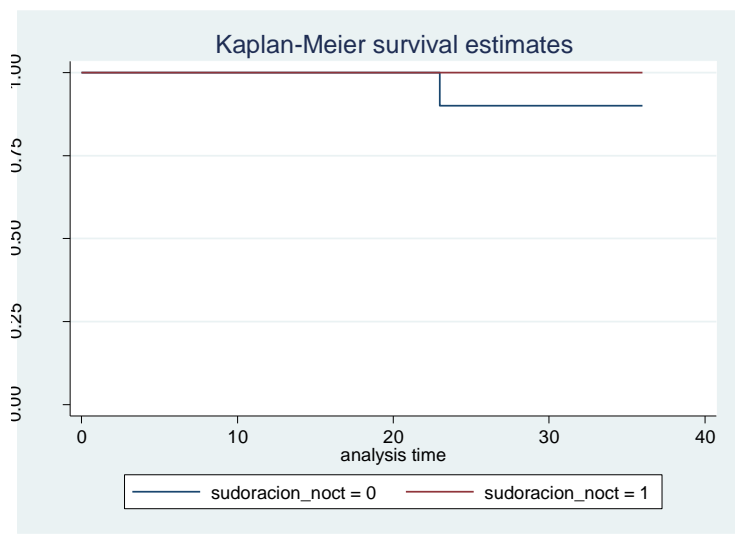


Con respecto a la sintomatología de los pacientes de Linfoma de Hodgkin, se puede observar que la supervivencia de los pacientes que no presentan fiebre, no sufren de sudoraciones nocturnas ni los que tienen pérdida de peso, tienen una tasa de supervivencia del 76.9% a los tres años, en comparación con aquellos pacientes que si tienen dicha sintomatología (100% a los tres años). (Gráfica 18). (Gráfica 19) (Gráfica 20) En todas ellas, se puede observar que el mes de seguimiento con mayor riesgo entre los tres años de seguimiento para presentar muerte fue en el mes número 23.

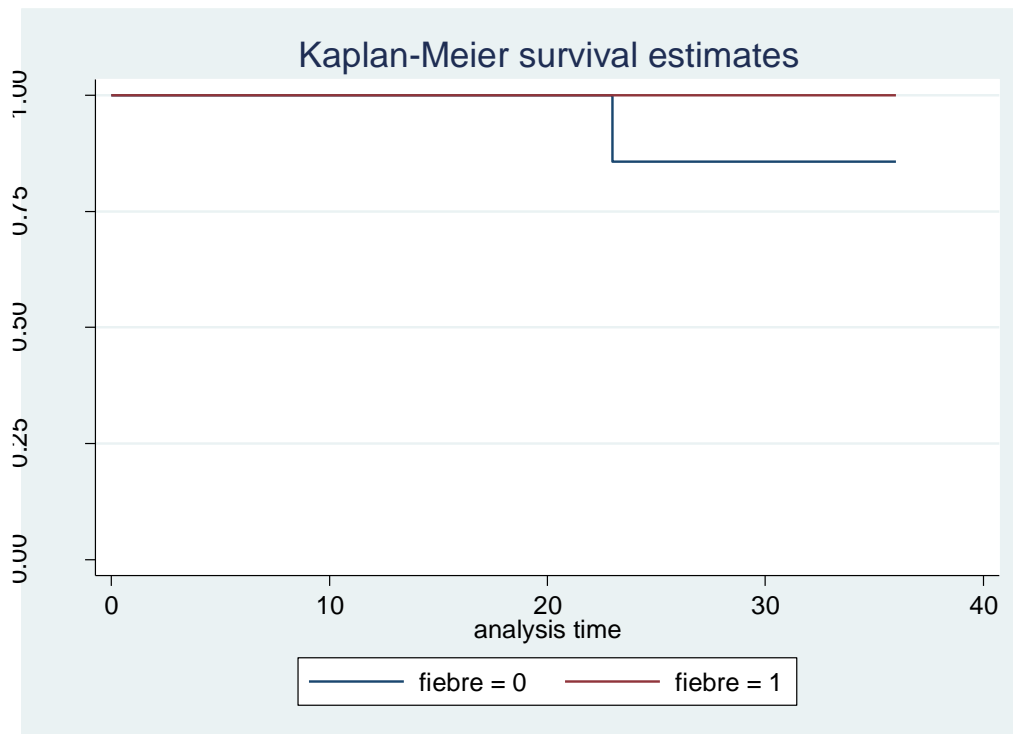
Gráfica 18. Análisis de supervivencia por curva de Kaplan-Meier para comparar la letalidad del Linfoma de Hodgkin de acuerdo con la pérdida de peso.



Gráfica 19. Análisis de supervivencia por curva de Kaplan-Meier para comparar la letalidad del Linfoma de Hodgkin de acuerdo con la sudoración nocturna.



Gráfica 20. Análisis de supervivencia por curva de Kaplan-Meier para comparar la letalidad del Linfoma de Hodgkin de acuerdo con la fiebre.



DISCUSIÓN

De manera general podemos comentar que la supervivencia en el linfoma de Hodgkin es mayor en la presentación Histología de Celularidad Mixta con respecto a las otras presentaciones, siendo el segundo lugar el tipo Esclerosis Nodular, con respecto a la Clasificación clínica de Ann Harbor se pudo observar que el tipo IV es la que menor supervivencia presento, aunado a la presencia de síntomas B en su presentación inicial.

Sin embargo, el tamaño de nuestra muestra no fue suficiente para descartar una relación significativa entre nuestras variables.

Es importante mencionar que se encontraron diversas relaciones en cuanto a letalidad en el Linfoma de Hodgkin, siendo esta reportada únicamente en un 8%, de las los hombres tienen una letalidad del 11%, los pacientes con edades entre 14 a 18 años, así como aquellos con el tipo histológico de esclerosis nodular, tienen una letalidad del 20%, en contraste con el grupo de mujeres, de pacientes con edades de 7 a 13 años y con el tipo histológico clásico con de celularidad mixta, en los cuales no se presentaron fallecimientos.

CONCLUSIONES

En el Hospital Pediátrico de Moctezuma de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México, El linfoma de Hodgkin presenta una alta supervivencia en General, presentado solo un 20% de Mortalidad.

Se rechaza nuestra hipótesis ya que por el tipo de muestra que se obtuvo no es estadísticamente significativa, estudiando la supervivencia a 3 años. Sin embargo se pudieron correlacionar algunas características clínicas como una supervivencia mayor en pacientes que carecen de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y perdida de peso), se pudo observar correlación entre la presentación clínica inicial estudiada bajo la clasificación de Ann Harbor siendo el estadio IV el que presenta la menor supervivencia asociados síntomas B, así como la Presentación histológica con la supervivencia en Pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Pediátrico Moctezuma de la Secretaria de Salud de la ciudad de México, siendo el tipo Celularidad Mixta el que mejor supervivencia presenta.

RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con la investigación en un futuro con una muestra más significativa asimismo realizar un seguimiento prolongado de los pacientes ya que el intervalo de mediciones fue en su mayoría corto de 3 años, por lo que podría suponer un sesgo, ya que de encontrarse relación entre las variables podría influir en el tratamiento quimioterápico dirigido y con ello incrementar aún más el buen pronóstico de esta enfermedad.

14.- BIBLIOGRAFIA

1. Kara M Kelly, Hodgkin Lymphoma in children and adolescents improving the therapeutic index, Division of pediatric Hematology/Oncology/Stem cell transplantation, Columbia University Medical Center 2015, 126 (22): 2452- 2458
2. Stone MJ. Thomas Hodgkin: medical immortal and uncompromising idealist. BUMC Proceeding 2005; 18:368–375
3. Eberle FC, Mani H, and Jaffe ES. Histopathology of Hodgkin's Lymphoma. *Cancer J* 2009;15:129–137
Küppers R, Schwering I, Bräuninger A, Rajewsky K & Hansmann ML. Biology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13:11-18
4. Goodman LS Wntrobe NM et all, Terapia de Mostaza de Nitrogeno, uso de bis metil (beta cloro etil) amina y trans (beta cloro etil) amina para enfermedadde Hodgkin, linfosarcoma, leucemia y ciertos transtornos diversos aislados, *J Am Med Assoc*, 1946 132: 126-232
5. Lopera Marin, John, Suarez Mattos Amaranto, et all, Sustitucion de procarbazona por etopósido en un nuevo esquema de tratamiento OEPA/ COPE en niños y adolescentes con Linfoma de Hodgkin: Una evaluacion de los resultados en el Instituto Nacional de Cancerologia, Clínica de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerologia, Bogotá Colombia, 2015
6. C Renard – Loche, Schell M., Claude L., Bertrand Y., Linfoma de Hodgkin del niño y adolescente, EMC pediatría, 2014
7. Nagpal, AKI MR, Ayoub NM., Tomiyama T., Cousins T., Tai B., et all. Pediatric Hodgkin Lymphoma- biomarkers, drugs, and clinical trials for, traslational science and medicine *Onco target* 2016.

8. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González Miranda G, Palma – Padilla V, Carreón-Cruz R, Mejía-Aranguré JM. Incidencia de Cáncer en niños. *Rev med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45:579-92.
9. Rico JF, Tebbi CK, Hodgkin Lymphoma in children a review. Department of Pediatrics, University of South Florida, USA, November 2014.
10. Muñoz N, Davison RJ, Witthoff B, Ericsson J, De-The G, Infectivis mononucleosis and Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1978 22: 10-13
11. Caldwell RG, Wilson JB, Anderson SJ and Longnecker R. Epstein-Barr virus LMP2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity*. 1998; 9:405-411.
12. Schmitz R, Hansmann ML, Bohle V, Martin-Subero JI, Hartmann S, Mechtersheimer G, Klapper W, Vater I, Giefing M, Gesk S, Stanelle J, Siebert R and Küppers R. TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *J Experimental Med*. 2009; 206:981-989.
13. Küppers R, Brauninger A. Reprogramming of the tumour B-cell phenotype in Hodgkin's lymphoma. *Trends Immunol* 2006; 27:203-05
14. Küppers R, Schwering I, Brauninger A, Rajewsk K, et al, Biology of Hodgkin Lymphoma. Institute for genetics and Department of Internal Medicine, University Cologne, Department of Pathology, University of Frankfurt, Frankfurt/ Main, Germany 11-18, 2002.
15. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, Taylor CR, Hamilton AS, Deapen DM and Rappaport EB. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med*. 1995; 332:413-418.

16. Howlader N NA, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS et al. (1975-2012). SEER Cancer Statistics Review. (National Cancer Institute. Bethesda, MD).
17. Lukes R, Butler J, Hicks E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer*. 1966; 19:317–344
18. Matz LR, Finlay-Jones LR. Waters ED, Blackwell JB, Joyce PR. Kelsall GRH. Shikin KB. Cullity GJ, Williams KE, Matthews MLV, Armstrong BK. The rye classification of a population-based series of Hodgkin's disease patients in Western Australia. [Pathology](#) 1981; 13:267-76
19. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
21. Cozen W, Katz J, Mack TM. Risk patterns of Hodgkin's disease in Los Angeles vary by cell type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1992; 1:261–268.
22. Devilard E, Bertucci F, Trempat P, Bouabdallah R, Loricod B, Giaconia A, et al. Gene expression profiling defines molecular subtypes of classical Hodgkin's disease. *Oncogene* 2002; 21:3095–102.

23. Colby T, Hoppe R, Warnke R. Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer* 1981; 49:1848–58.
24. Zarate-Osorno A, Roman LN, Kingma DW, et al. Hodgkin's disease in Mexico. Prevalence of Epstein-Barr virus sequences and correlations with histologic subtype. *Cancer*. 1995; 75:1360 –1366.
25. Siddiqui N, Ayub B, Badar F, et al. Hodgkin's lymphoma in Pakistan: a clinico-epidemiological study of 658 cases at a cancer center in Lahore. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006; 7:651– 655
26. Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, EURO CARE Working Group. Hodgkin's disease survival in Europe and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. *Cancer* 2006; 107:352–60
27. Brauninger A. Typing the histogenetic origin of the tumor cells of lymphocyte- rich classical Hodgkin's lymphoma in relation to tumor cells of classical and lymphocyte-predominance Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res*. 2003; 63:1644-51.
28. Mason DY, Banks PM, Chan J , Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:526-30
29. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann M-L, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte Predominant Hodgkin's. Disease. *J Clin Oncol*. 1999; 17:776 –783.

30. Cano Muñoz Ignacio, Escobar A, Et all, Linfomas, nueva clasificación y tratamiento, incidencia de las lesiones en el Hospital San José de 1990-2004, correlación Clínico- Radiológica, Anales de Radiología, 117-136, México 2006.
31. Mejía –Arangure J, Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. Rev med IMSS 2005
32. Alarcón Quezada Víctor, Características clínicas, histológicas y tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en Hospital pediátrico Moctezuma, tesis, México 2010

Hoja de recolección de datos del protocolo: Supervivencia de pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin asociado a características clínicas y clasificación histológica

Paciente _____ Expediente _____

Diagnóstico _____ Fecha de Dx. _____

Género _____ raza/Grupo étnico _____

Estatus socioeconómico _____

VEB	POSITIVO	NEGATIVO	SIN REPORTE

Síntomas al diagnóstico:

SINTOMAS B (MARCAR CON x LOS POSITIVOS)	
PERDIDA DE PESO	
SUDORACION NOCTURNA	
FIEBRE	

Clasificación Histopatológica establecida:

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA (MARQUE CON UNA X)	
LINFOMA HODGKIN VARIEDAD ESCLEROSIS NODULAR	
LINFOMA DE HODKIN CLASICO	CELULARIDAD MIXTA
	DEPLECION LINFOIDE
LINFOMA DE HODKIN CLASICO RICO EN LINFOCITOS	
LINFOMA DE HODKIN NODULAR DEPREDOMINIO LINFOCITARIO	

CLASIFICACION DE ANN HARBOR (marcar con una X)

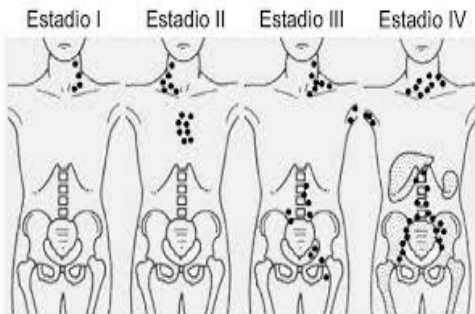


Tabla 2. Clasificación por estadios de Ann Arbor

- Estadio I: Afectación de una única región ganglionar (I) o de una región extraganglionar (IE)
- Estadio II: Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II), una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (IIE).
- Estadio III: Afectación de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III) que pueden estar acompañadas por afectación extralinfática localizada (IIIE), esplénica (IIIS), o ambas.
- Estadio IV: Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos asociada o no a ganglios linfáticos.

Síntomas:
A: asintomáticos.
B: fiebre, sudoración, pérdida de peso >10% del peso corporal previo.

Tratamiento _____

Complicaciones durante el tratamiento

Infecciones graves que ameritaron hospitalización ()

Sitio de la (s) infecciones: Neumonía (), colitis neutropénica () sepsis () choque séptico ()
otras ()

Hemorragia graves que ameritaron transfusiones ()

Sitios de la hemorragia: pulmonar () SNC () (tubo digestivo () piel y mucosas () renal ()
otras ()

Alcanzó remisión si () No () Fecha de la
remisión _____

Recaída: Si () No () Fecha de la recaída

Sitios de Recaída

Segunda remisión: Si () No ()

Sobrevivencia libre de enfermedad

Fallecimiento: Si () No (), Fecha del
fallecimiento _____

Causa del fallecimiento

Supervivencia global
