UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ANALISIS DE CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 1 DE ENERO DEL 2003 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2019.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. MELISSA CORRAL OCHOA

TUTOR DE TESIS:
DRA. ROCIO CÁRDENAS CARDOS

ASESORES METODOLÓGICOS:
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILLA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO

2022, CIUDAD DE MÉXICO

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

ANALISIS DE CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEIDATRÍA DEL 1 DE ENERO DEL 2003 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2019.

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DR. JOSE REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO

DE PRE Y POSGRADO

DRA. ROCIO CÁRDENAS CARDOS

TUTOR

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILLA

ASESOR METODOLÓGICO

FIS. MAT. FERNANDO S. GALVÁN CASTILLO

ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN 6

HISTORIA 6

CLASIFICACIÓN 8

FACTORES DE RIESGO 8

HISTORIA DEL PROBLEMA DE SALUD 9

CUADRO CLINICO 11

DIAGNÓSTICO 12

ESTADIFICACIÓN 13

ETAPAS 13

TRATAMIENTO 14

ESTADISTICA 15

TABLAS 17

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 18

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 18

JUSTIFICACIÓN 19

OBJETIVOS 20

Objetivo general: 20

Objetivos específicos: 20

MATERIALES Y METODOS 21

Diseño del estudio: 21

Descripción del Universo de trabajo: 21

Población Elegible: 21

Criterios de Inclusión: 21

Criterios de Exclusión: 21

METODOLOGÍA 22

Descripción del estudio 22

VARIABLES 23

CÁLCULO DE LA MUESTRA 25

ANÁLISIS ESTADÍSTICO 25

CONSIDERACIONES ETICAS 26

RESULTADOS 27

DISCUSIÓN ***38***
CONCLUSIONES ***41***
BIBLIOGRAFÍA ***42***
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES ***46***

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los linfomas son una entidad de gran importancia en el ámbito de la oncología y la pediatría, ocupando uno de los primeros lugares en frecuencia de aparición de neoplasias malignas en la infancia en nuestro país. En los hispanos, la supervivencia a 5 años para niños y adolescentes de LNH es de 91% y 93%, respectivamente. Teniendo un 9% de mortalidad, pero no suficiente información acerca de las causas especificas relacionadas a dicha mortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS: Durante el periodo entre 2003 y 2019 se registraron 29 defunciones en paciente que contaban con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin en nuestra institución. De ellos se logró incluir al 62% de los casos para la muestra del análisis de la causa de mortalidad; se tomó información de expedientes clínicos electrónicos y físicos.

JUSTIFICACIÓN

Los linfomas son una entidad de gran importancia en el ámbito de la oncología y la pediatría, sin embargo, no se cuenta con un análisis detallado de mortalidad de los pacientes, en especial de Linfoma No Hodgkin.

OBJETIVO

Identificar las causas de mortalidad de pacientes con linfoma no Hodgkin en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría afiliados al seguro popular en el periodo comprendido del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2019.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, analítico, transversal y retrospectivo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaborará una base de datos en Excel posteriormente se exportarán los datos al programa estadístico SPSS versión 25, con el cual se analizarán las variables. Se describirán con medidas de tendencia central (media, mediana) y se obtendrán las frecuencias por ser un estudio analítico observacional.

RESULTADOS

El propósito del estudio fue identificar las principales causas de mortalidad en los pacientes con linfoma no Hodgkin. Se determina la relación que abarca el estadio clínico al diagnóstico y la mortalidad, en la que se encontró que la mayoría de los pacientes que fallecieron la frecuencia por servicio encontrando que la mayor parte de las defunciones ocurrieron en UTIP y oncología.

CONCLUSIÓN

El propósito del estudio fue identificar las principales causas de mortalidad en los pacientes con linfoma no Hodgkin en el instituto nacional de pediatría. Se encontró que la mayoría de los pacientes que fallecieron se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad al momento del diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades proliferativas malignas del tejido linfoide con origen celular, morfología, citogenética, conducta biológica y respuesta al tratamiento variables. Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de tumores, que en el niño tienen un cuadro histológico más restringido y un alto grado de malignidad. Es el responsable de aproximadamente el 60% de todos los linfomas en niños y adolescentes y representa el 8 a 10% de todas las neoplasias en niños entre 5 y 19 años[1]. El linfoma no Hodgkin surge de los linfocitos que se encuentran dentro de los ganglios linfáticos o el tejido linfoide. Existen 2 tipos de linfocitos, las células B son producidas por los ganglios linfáticos y son responsables de producir anticuerpos. Las células T atacan células extrañas y son en parte responsables de sensibilizar a las células B para producir anticuerpos. Cuando estas células funcionan mal, pueden producir anticuerpos contra los tejidos normales, causando enfermedades autoinmunes. El 90% de los casos de linfoma no Hodgkin se derivan de las células B [2,3].

El LNH suele aparecer en los ganglios linfáticos o en el tejido linfático que se encuentra en órganos como el estómago, los intestinos o la piel. En algunos casos el LNH afecta la médula y la sangre. Las células de linfoma pueden desarrollarse en uno o más lugares del cuerpo[4]. Tanto el linfoma de Hodgkin como los linfomas No Hodgkin se originan en los tejidos linfoides y pueden diseminarse a otros tejidos, el pronóstico de supervivencia o curación depende de la variedad histológica, etapa clínica y tratamiento. Es por eso que él diagnóstico y su clasificación son muy importantes. Las características morfológicas y clínicas comunes o sobresalientes de cada entidad ayudan al patólogo a reconocer las distintas variedades de linfoma. El agrupamiento de los linfomas permite resaltar aspectos de su conducta biológica, relacionada a su vez con el pronostico[5].

HISTORIA

Thomas Hodgkin estudió en Edimburgo, cuando la medicina hipocrática ejercía una gran influencia en la práctica clínica. En 1832 publica un artículo histórico: “Sobre algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo.” En él describió de manera sucinta seis casos, incluidos los resultados de la necropsia. En esta publicación, Hodgkin afirmó que el crecimiento patológico de los ganglios linfáticos y el bazo era el resultado de una enfermedad

primaria de ellos y no la consecuencia de un proceso inflamatorio o infeccioso, como se creía hasta entonces; y rastreó la primera referencia de la enfermedad hasta Malpighi, en 1666. Este artículo fundamental de Hodgkin tuvo que aguardar más de 20 años para ser redescubierto, en 1856, por Samuel Wilks, trabajando en el mismo hospital y con el material original del que dispuso Hodgkin. Wilks describió 10 casos, incluidos tres de Hodgkin, y denominó al trastorno "enfermedad lardácea". Un decenio después ligó permanentemente el nombre de Hodgkin a este trastorno en una revisión titulada "Casos de crecimiento de las glándulas linfáticas y el bazo o enfermedad de Hodgkin" [6].

Se demostró que Ki-1 tiñe las células malignas de LH en secciones de tejido, así como una célula linfoide más pequeña que se encuentra en las regiones parafoliculares de los ganglios linfáticos normales. Se postuló que esta célula CD30+ podría representar una célula linfoide precursora para las células malignas de LH. El antígeno Ki-1, asignado posteriormente al grupo CD30, se identificó como un antígeno de activación, que podría expresarse en células T, células B e incluso en histiocitos activados. Forma parte de la familia del factor de crecimiento nervioso, factor de necrosis tumoral, y el gen que codifica CD30 que se encuentra en el cromosoma 1p36. El antígeno CD30 se encuentra en niveles elevados en el suero de pacientes con LH y otras neoplasias que expresan CD30[7].

En 1985, Stein et al. descubrieron que el antígeno Ki-1 (CD30) estaba altamente expresado por un grupo de 45 linfomas de células grandes que compartían una serie de características histológicas. Mostraron una morfología sugestiva de "histiocitos malignos", y una invasión sinusoidal. En 1986, Kadin et al. describió una lesión similar que afecta los ganglios linfáticos y la piel en seis pacientes pediátricos con la designación de "linfoma infantil Ki-1"[8].

Aunque la serie original de Stein et al. incluyó tumores que expresaban antígenos asociados con células T o células B, la definición final de ALCL propuesta por el International Lymphoma Study Group en la clasificación revisada de linfoma europeo-estadounidense se restringió a linfomas con un fenotipo de células T o de células nulas[9]. Los tumores malignos linfoides derivados de células B que expresan con frecuencia CD30 incluyen linfomas positivos al virus de Epstein-Barr (EBV), linfomas de derrame primario y tumores de células B con diferenciación plasmacitoide.

CLASIFICACIÓN

Los patólogos dependían únicamente de la morfología para nombrar y clasificar a los linfomas. A la fecha como desde hace muchos años, el tejido linfoide sospechoso se tiñe con hematoxilina-eosina y no fue hasta los años 70 que se desarrollaron técnicas capaces de distinguir la naturaleza benigna o maligna de las células linfoides. Anticuerpos contra los antígenos en la superficie de su membrana se adhieren específicamente y tales anticuerpos modificados, detectan a los antígenos y caracterizan cada célula permitiendo asignarles el número CD por las siglas en inglés de “clúster designation”. Así, el inmunofenotipo se volvió importante pero no imprescindible para determinar la naturaleza maligna de una proliferación linfoide y la variedad de linfomas a la que pertenece[12, 13, 14].

Existen métodos útiles para determinar el inmunofenotipo como lo son la inmunohistoquímica, la inmunofluorescencia y la citometría de flujo. Por otro lado, existen otros estudios para determinar translocaciones específicamente malignas como la citogenética. Otro método más avanzado que detecta arreglos clónales que no son detectables por métodos citogenéticos comunes es el análisis molecular, estos arreglos pueden ser de genes de inmunoglobulinas en las neoplasias de células B o de genes de los receptores de las células T en enfermedades malignas.

FACTORES DE RIESGO

La causa exacta del LNH es desconocida y la mayoría de las personas con este diagnóstico no sabrá cuál es la causa. Sin embargo, los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de que una persona desarrollé esta enfermedad. El riesgo de tener LNH aumenta con la edad. Los subtipos más comunes ocurren con mayor frecuencia en personas de entre 60 y 70 años. Los hombres son ligeramente más propensos a sufrir LNH que las mujeres. Algunos tipos de LNH se asocian con infecciones específicas. Por ejemplo, se cree que el linfoma del tejido linfoide asociado con la mucosa (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) del estómago es causado por la infección por Helicobacter pylori. Cuando este linfoma se diagnostica en un estadio inicial, a veces desaparecerá si la infección se elimina con antibióticos. Las infecciones también pueden causar otros tipos de linfoma MALT, incluidos aquellos que afectan los pulmones, las glándulas lagrimales y la piel[2]. Los virus causan algunos tipos de LNH.

El virus de Epstein-Barr (VEB) es el virus que causa la mononucleosis, y está asociado con algunos tipos de LNH. Estos incluyen el linfoma de Burkitt, linfomas que se presentan después de un trasplante de órgano. Casi todos tenemos VEB, por lo que es probable que el virus no sea el único factor que determine el riesgo de cáncer. Además, se ha asociado la infección por hepatitis C con un incremento en el riesgo de linfomas de la zona marginal del bazo[14]. Los investigadores también han descubierto otros virus como factores importantes entre las causas de algunos tipos raros de linfoma.

Los trastornos del sistema inmunitario, como el HIV, aumentan el riesgo de LNH, en especial los linfomas de células B agresivos[16]. Las personas con trastornos autoinmunes, como artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, corren un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de LNH. Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de trastornos autoinmunes pueden aumentar el riesgo de LNH, así como los pacientes receptores de trasplantes de órganos, lo que se debe a los medicamentos que reciben para reducir la función inmunológica.

Varios estudios han determinado una asociación entre la vacuna con bacilo de Calmette y Guérin (BCG) y un mayor riesgo de LNH. Por el contrario, la investigación también ha asociado otras vacunas con una reducción en el riesgo de LNH, como aquellas contra la viruela, el cólera, la fiebre amarilla, la gripe, la rubéola, el tétano y la poliomielitis. La colocación de implantes mamarios puede aumentar el riesgo de linfomas de mamas[17]. Diversos estudios han demostrado una baja incidencia de linfoma entre poblaciones étnicas de Asia oriental. Así mismo, se ha demostrado un aumento de su incidencia, entre poblaciones autóctonas del sur de Asia, con independencia de otros factores asociados[16, 17].

HISTORIA DEL PROBLEMA DE SALUD

Los linfomas anaplásicos de células grandes se distinguen de otros linfomas por su citología anaplásicos y la expresión constante de la membrana del antígeno CD30. Las características clínicas incluyen compromiso cutáneo y extranodal frecuente, edad temprana en la presentación y predominio masculino[1, 2, 3, 4]. La forma cutánea primaria de ALCL (PCALCL), se define por afectación solo de la piel sin diseminación sistémica en la presentación. Sin embargo, la afectación extracutánea ocurre en el 5-10% de los pacientes, principalmente en los ganglios linfáticos regionales drenantes.

El ALCL se reconoció en 1985, cuando las células tumorales demostraron consistentemente el marcado Ki-1, un marcador que posteriormente se demostró que reconoce el antígeno CD30. En 1988, el ALCL se agregó como una entidad distinta a la clasificación revisada de Kiel en la que se divide a los linfomas según la célula afectada. En 1994, se incluyó el ALCL en la clasificación Revisada del Linfoma Europeo-americano (REAL. Cuadro II)[18, 19, 20, 21]. La Organización Mundial de la Salud ha designado ALCL negativa para linfoma quinasa anaplásica (ALK) que surge en asociación con implantes mamarios como ALCL asociada a implantes mamarios[22].

A principio de los años 80 existían diversas clasificaciones de los linfomas. Un estudio combinó la información de las seis principales clasificaciones. Investigadores del Instituto Nacional del Cáncer (INC) en EE. UU. revisaron 1,175 biopsias de LNH y concluyeron que cada una tenía cierto valor y ninguna era mejor que otra. A su vez, propusieron una meta clasificación a la que denominaron Working Formulation (Fórmula de Trabajo. Cuadro I) que pretendía establecer conexiones entre las clasificaciones existentes, no reemplazarlas; estudiar la morfología de los tejidos teñidos únicamente con hematoxilina-eosina, agrupar los linfomas en categorías morfológicas y facilitar la comunicación entre patólogos y clínicos.

La Fórmula de Trabajo logró sobre todo esto último, al establecer una terminología útil. Las categorías que estableció, basadas en datos morfológicos simples y reproducibles, adquirieron validez clínico-terapéutica y para el pronóstico. Los criterios fueron: 1. Estructurales. Proliferación difusa y proliferación folicular. 2. Citológicos. Límites nucleares: Hendidos (Indentados) y No hendidos. Tamaño celular: Pequeño, Grande y Mixto[24].

La clasificación no consideró el origen B o T de las células, pero con los datos de la revisión de los 1,175 casos los linfomas se dividieron en lesiones de grado bajo, intermedio y alto, información importante para el clínico tratante. La clasificación identificaba 10 entidades diferentes agrupadas en tres categorías según el grado de malignidad aparente por su morfología y resultó un sistema fácil de recordar.

Existen múltiples clasificaciones de la enfermedad, pero en el orden práctico para la toma de decisiones, la OMS adoptó una clasificación más integral publicada en 1994 por el Grupo Internacional de Estudio de los Linfomas, que incluye una combinación de características

morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas. Los divide en 4 subtipos de linfomas en niños, que son: linfoma de células pequeñas no hendidas Burkitt o aparente Burkitt (40%), linfoma linfoblástico (30%), linfoma de células grandes (30%) y linfoma anaplásico de células grandes (10%), y se adiciona el linfoma de células de manto, que es menos frecuente en Pediatría[24].

CUADRO CLINICO

Se consideran que las manifestaciones clínicas del LNH dependen de su presentación extranodal que es la más frecuente: a diferencia del linfoma de Hodgkin que afecta inicialmente ganglio linfático y bazo, por lo que la localización de la neoplasia, subtipo e inmunofenotipo del LNH e involucro de la enfermedad a diferentes órganos y sistemas como sistema nervioso central, cabeza y cuello, tórax, abdomen, ggónadas y hueso determinará las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En el 80% de los niños con LNH se palpa tumoración abdominal en el examen clínico inicial. Un tercio de todos los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan enfermedad abdominal.

La intususcepción en un paciente menor a un año debe orientar a buscar placas linfomatosas. En estos niños se han relatado las características de las tumoraciones abdominales como no dolorosas 70%, no móviles 79% y 87% firmes. En niños con LNH, las entidades clínicas más frecuentes son: intraabdominal e intratorácica. Entonces el cuadro clínico puede manifestarse como abdomen agudo, con síntomas que imitan “apendicitis aguda” e intususcepción, esto debido a la proyección intraluminal del tumor y como hallazgo en la laparotomía exploradora. El crecimiento rápido del tumor puede invadir y/o causar compresión de estructuras vitales adyacentes. Sí se palpa tumoración abdominal en el examen clínico inicial en un niño aparentemente sano, el diagnóstico de sospecha de LNH es alto[25].

Diversas manifestaciones de LNH dependerán de la localizaciónn así como del tamaño tumoral. A nivel abdominal pueden presentarse como abdomen agudo, intususcepción o manifestaciones de obstrucción de vía urinaria, pancreática y vascular. Si el tumor es de localización intratorácica puede presentar manifestaciones graves que ponen en riesgo la vida como ortopnea como signo de estrechamiento traqueal; Síndrome de vena cava superior (SVC) y Síndrome de Horner ó parálisis diafragmática. No existen estudios que evalúen como prueba diagnóstica la presentación clínica, para sustentar el diagnóstico. Por consenso de

expertos, la sospecha de linfoma se basa en signos y síntomas como: linfadenopatía periférica con evolución de 6 semanas, manifestaciones sindromáticas de lesiones que ocupan espacio: linfadenopatía mediastinal, abdominal y/o retroperitoneal, esplenomegalia, pérdida de peso, fiebre y fatiga. La linfadenopatía puede ser manifestación de enfermedad infecciosa, no infecciosa o malignidad; resultando la causa infecciosa la más frecuente. El punto crítico es definir las características normales del ganglio linfático y con base en esto, distinguir su probable etiología: benigna o maligna[26].

Los síntomas B se observan solo en el 10% de los pacientes con linfoma no Hodgkin, resultando mas frecuente en el linfoma de Hodgkin, entre ellos: fiebre, sudoración nocturna, pérdida inexplicable de peso corporal > 10%. La presencia de síntomas B tienen una relación directamente proporcional al estadio de la enfermedad: 8% de los pacientes en estadio I, con incremento hasta el 68% en el estadio IV. Los linfomas en edad pediátrica se presentan en un 75% como enfermedad avanzada. Un estudio retrospectivo en pacientes con linfadenopatía inexplicable, estimó una prevalencia baja de malignidad del 1.1%.

Es recomendable que el médico de primer contacto reconozca que la principal causa de linfadenopatía periférica en el niño es de etiología infecciosa, frecuentemente benigna y autolimitada, considerando que solo un porcentaje menor tendrán diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y leucemia Se sugiere ofrecer una prueba terapéutica (antimicrobiano y antiinflamatorio) en los niños con linfadenopatía y ausencia de datos de malignidad (síntomas B y localización supraclavicular). Se debe prestar especial atención en caso de falla al tratamiento, evolución insidiosa y datos de malignidad ante estos referir a tercer nivel de atención para su abordaje diagnóstico, considerar falla al tratamiento antiinflamatorio y antimicrobiano si los ganglios no regresen a su tamaño posterior a 14 días de tratamiento antibiótico y antiinflamatorio o ganglios con aumento de volumen durante el tratamiento antimicrobiano y antiinflamatorio[27].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LNH generalmente se realiza mediante biopsia de ganglio linfático, donde se incluyen pruebas de inmunofenotipicación y citogenéticos. Es necesario un hematopatólogo con experiencia. Frecuentemente la biopsia con aguja no es suficiente para el diagnóstico y será necesario extirparlo[4].

Se han reconocido 5 patrones morfológicos: Común 62%; Linfohistiocíticos 10%; Células pequeñas 5-10%; Parecido a Hodgkin 3%; Compuesto 15%. La inmunohistoquímica es positiva para CD30 en la membrana celular y el aparato Golgi, ALK en núcleo y citoplasma, EMA, CD2, CD5, CD4, CD25, CD43, CD45RO, granzima, perforina y ocasionalmente CD3. Generalmente VEB y CD15 son negativos. Los estudios citogenéticos y/o moleculares a realizar son: t(2;5)(p23;q35) NPM/ALK (84%), t(1;2)(q25;p23) y TPM3/ALK (13%). Los pacientes que son ALK negativos, tienen un peor pronóstico[28].

ESTADIFICACIÓN

Para determinar la extensión, se realiza exploración física, otros estudios de imagen como tomografía y biopsias de tejido. Las pruebas de imagen incluyen radiografías, tomografías computarizadas del cuello, tórax, abdomen y pelvis. Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) así como resonancia magnética. El PET mide el metabolismo de los tejidos alterados. El marcador radioactivo se le administra al paciente por vía intravenosa y entra en las células. Las células cancerosas tienen una mayor atracción por esta glucosa que las células normales, por lo que captan una cantidad mayor del marcador radioactivo y esto permite que se mida la concentración local del marcador. Se realiza biopsia de médula ósea para confirmar que la enfermedad no se ha extendido a la médula ósea.

ETAPAS

Etapa I: afectación de un grupo de ganglios linfáticos.
Etapa II: afectación de dos o más grupos de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma.
Etapa III: afectación de grupos de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma.
Etapa IV: afectación de uno o más órganos aparte de los ganglios linfáticos.

CATEGORÍAS

Categoría A: pacientes no presentan fiebre, sudoración excesiva ni pérdida de peso.
Categoría B: pacientes tienen fiebre, sudoración excesiva y pérdida de peso.
Categoría X: enfermedad con masa tumoral.
Categoría E: afectación de áreas o de un órgano fuera de los ganglios linfáticos, o que se ha extendido hacia tejidos fuera de las principales áreas linfáticas pero cerca de ellas[4].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es un reto debido a que la presentación extranodal puede involucrar casi cualquier órgano, lo que traduce a manifestaciones clínicas inespecíficas. Se debe realizar diagnóstico diferencial de la linfadenopatía considerando causas infecciosas, virales, bacterianas y por micobacterias. El tiempo de evolución se debe tomar en cuenta y las características de la adenopatía. Si es bilateral se asocia mas frecuentemente a enfermedades virales como Epstein Barr Virus y citomegalovirus. Con base a lo previo se sugiere tener en cuenta como diagnóstico diferencial; hiperplasia linfoide reactiva secundaria a mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, toxoplasma, tuberculosis, leucemia aguda, tumores de partes blandas, tumores de células germinales, neuroblastoma, entre otros[25].

TRATAMIENTO

El uso de anticuerpos dirigidos contra antígenos de membrana, como son CD20 en los linfomas de células B o CD30+ en el LH o en el ALCL se están comenzando a utilizar en los protocolos actuales de tratamiento de los LNH pediátricos[16]. También suponen una esperanza de futuro el uso de nuevas moléculas dirigidas a bloquear vías de transmisión de señal intracelular que se hallan sobre expresadas en algunos linfomas como, por ejemplo, los inhibidores de cinasas de ALK, de nuevo en el ALCL.

En general, la meta del tratamiento es destruir tantas células de linfoma como sea posible e inducir una “remisión completa”. La quimioterapia y la radioterapia son las dos formas principales de tratamiento para el NHL. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) el tratamiento del linfoma no Hodgkin es el CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina (hidroxidoxorrubicina), Oncovin® (vincristina) y prednisona[29].

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) es un sistema de puntuación que utiliza factores de riesgo conocidos para predecir la supervivencia general y guiar las decisiones de tratamiento. Se asigna un punto por cada uno de los siguientes factores de riesgo: Edad mayor de 60 años, etapa III o IV de la enfermedad, más de un ganglio linfático afectado, nivel elevado de deshidrogenasa láctica en suero (LDH), nivel de desempeño, que es una escala que se utiliza para evaluar la capacidad de una persona de realizar las tareas de la vida cotidiana sin ayuda.

La cantidad total de puntos identifica los siguientes grupos de riesgo: riesgo bajo (0 puntos); riesgo intermedio bajo (1 punto); riesgo intermedio alto (2 puntos); riesgo alto (3 puntos). Cada punto representa un aumento en el riesgo de recidiva de la enfermedad.

ESTADISTICA

Se estima que por año se producirán 19,970 muertes (11,510 hombres y 8,460 mujeres) a causa de esta enfermedad. Es la novena causa de muerte más frecuente relacionada con cáncer tanto en hombres como en mujeres. La tasa de sobrevivencia ha estado mejorando desde finales de la década de 1990 gracias a los avances en el tratamiento. Desde 2007 hasta 2016, la tasa de muerte disminuyó un 2 por ciento anual. La tasa de sobrevivencia a 5 años indica el porcentaje de personas que vive al menos 5 años una vez detectado el cáncer (Cuadro III).

La tasa de sobrevivencia general a 5 años para las personas con LNH es del 71 %. Para los hombres, la tasa de sobrevivencia a 5 años es del 69 %. Para las mujeres, es del 72 %. La tasa de sobrevivencia a 5 años del estadio I es del 82 %. Para el estadio II, la tasa de sobrevivencia a 5 años es 75 % y para el estadio III, es 69 %. La tasa de sobrevivencia a 5 años del estadio IV del LNH es casi del 62 %. Estas tasas de sobrevivencia varían en función del estadio y del subtipo del cáncer en Estados Unidos de América. La American Cancer society publica un estudio estadístico sobre el cáncer en hispano-Latinos en 2018. En él se menciona que en los niños y adolescentes, las tasas de incidencia del linfoma son las más altas de 10 a 19 años de edad. Clasifica los linfomas en linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Las tasas de incidencia en los niños blancos hispanos y no hispanos son similares para el linfoma Hodgkin y LNH, en tanto que en los adolescentes, las tasas de incidencia en los hispanos son 40% más bajas para el linfoma Hodgkin y 20% más bajas para el LNH. Aun así, se han reportado variaciones en el riesgo en subpoblaciones hispanas y por estatus de nacimiento. La supervivencia para el linfoma pediátrico es similar en los hispanos y los blancos no hispanos. En los hispanos, la supervivencia por causa específica a 5 años para el linfoma Hodgkin es de 98% para niños y adolescentes, y para el LNH es de 91% y 93%, respectivamente[28.]

Es importante recordar que las estadísticas de las tasas de sobrevivencia en el caso de las personas con LNH son una estimación. La estimación se basa en los datos anuales de la

cantidad de personas que tienen este tipo de cáncer en los Estados Unidos. Además, los expertos calculan las estadísticas de sobrevivencia cada 5 años. En consecuencia, quizás la estimación no muestre los resultados de un mejor diagnóstico o tratamiento disponible durante menos de 5 años.

TABLAS

Cuadro I. Fórmula de trabajo

Grados	Bajo	Intermedio	Alto
	Linfocítico pequeño	Folicular de células grandes	Inmunoblástico de células grandes*
	Folicular de células pequeñas hendidas	Difuso de células pequeñas hendidas	Linfoblástico
	Folicular mixto de células pequeñas hendidas y células grandes	Difuso mixto de células pequeñas y grandes	Células pequeñas no hendidas (tipos Burkitt y no-Burkitt)
		Difuso de células grandes*	

Cuadro II. Clasificación REAL Neoplasias de células "B"

I.- Precursor "B" linfoblástico.
1.- Leucemia/linfoma linfoblásticos.

II.- Neoplasias de células "B" periféricas.
1.- Leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas
2.- Linfoma linfoplasmacitoide / Inmunocitoma
3.- Linfoma de células del manto
4.- Linfoma del centro del folículo, folicular

- Grados citológicos provisionales: células pequeñas, mixto de células pequeñas y grandes, de células grandes.
- Subtipo provisional: difuso, predominantemente del tipo de células pequeñas.

5.-Linfoma de células B de la zona marginal

- Extraganglionar (Tipo MALT ± células B monocitoides)
- Ganglionar (± células B monocitoides)
- Esplénico C± linfocitos vellosos)

6.- Leucemia de células peludas
7.-Plasmocitomal/mieloma
8.- Linfoma difuso de células B grandes

- Subtipo: linfoma de células B mediastinal primario (tímico)

9.-Linfoma de Burkitt
10.- Categoría provisional: linfoma de células B de alto grado, similar al de Burkitt.

Cuadro III. Supervivencia Pacientes con LNH pediatría.

Linfomas localizados	*SLE*	
	Localizados	*Diseminados*
L. de Burkitt	90-95%	70-90%
L. linfoblástico	85-90%	80-90%
L. difuso de células grandes B	90-95%	85-90%
L. anaplásico de células grandes	90%	70-75%

SLE: supervivencia libre de evento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los linfomas representan una gran causa de morbilidad en la población pediátrica. La tasa de sobrevivencia general a 5 años para las personas con LNH es del 71 %. Para los hombres, la tasa de sobrevivencia a 5 años es del 69 %. Para las mujeres, es del 72 %. La tasa de sobrevivencia a 5 años del estadio I es del 82 %. Para el estadio II, la tasa de sobrevivencia a 5 años es 75 % y para el estadio III, es 69 %. La tasa de sobrevivencia a 5 años del estadio IV del LNH es casi del 62 %. Estas tasas de sobrevivencia varían en función del estadio y del subtipo del cáncer. En los hispanos, la supervivencia a 5 años para niños y adolescentes de LNH es de 91% y 93%, respectivamente. Teniendo un 9% de mortalidad, pero no suficiente información acerca de las causas especificas relacionadas a dicha mortalidad.

A nivel nacional no se cuentan con registros específicos que describan resultados acerca de las causas de muerte de los pacientes con linfoma no Hodgkin, es por eso que es de suma importancia el estudio de las mismas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las causas de mortalidad más comunes en paciente con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que acuden al Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN

Los linfomas son una entidad de gran importancia en el ámbito de la oncología y la pediatría, ocupando uno de los primeros lugares en frecuencia de aparición de neoplasias malignas en la infancia en nuestro país. El Instituto Nacional de Pediatría, como centro de referencia nacional, cuenta con amplia experiencia en el tratamiento y manejo de linfomas en edad pediátrica, sin embargo, no se cuenta con un análisis detallado de mortalidad especifica de los pacientes, en especial de Linfoma No Hodgkin.

Es de gran importancia conocer el comportamiento de esta enfermedad en los pacientes de Instituto Nacional de Pediatría. Mediante este trabajo se describirán las causas de muerte más frecuentes en pacientes hospitalizados durante el curso de la enfermedad en el periodo comprendido de enero del 2003 a diciembre del 2019, mediante la revisión de expedientes clínicos y de material de estudio histopatológico de los pacientes que hayan recibido el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. Esto servirá para ofrecer identificación, diagnóstico y tratamiento oportunos de las diversas complicaciones relacionadas con la mortalidad de estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Identificar las causas de mortalidad de pacientes con linfoma no Hodgkin en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2019.

Objetivos específicos:

- Identificar los estadios clínicos al diagnóstico y su relación con el porcentaje de mortalidad.
- Evaluar la relación entre el estadio clínico al diagnóstico y la causa de mortalidad en el paciente.
- Describir las diferencias entre el sexo de los pacientes y las causas de mortalidad.
- Comparar los resultados obtenidos con los descritos en la literatura internacional.

MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio:

- Observacional, analítico, transversal y retrospectivo.

Descripción del Universo de trabajo:

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin que fallecieron en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido del 2003 al 2019.

Población Elegible:

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin que fallecieron en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2019.

Criterios de Inclusión:

- Expedientes de pacientes de cualquier sexo
- Expedientes de pacientes de edad entre 1 a 18 años
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin por estudio histopatológico y molecular en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes cuyo evento de mortalidad sucediera durante un periodo de hospitalización en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes que cuenten con certificado de defunción expedido dentro del Instituto Nacional de Pediatría

Criterios de Exclusión:

- Pacientes cuyo evento de mortalidad sucediera fuera del Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o fueran trasladados a otra institución.
- Pacientes cuya causa de mortalidad no fuera identificada.

METODOLOGÍA

Descripción del estudio

Se revisaron los registros de pacientes del servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría obteniendo nombre y numero de expediente de los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin (*CIE-10:* C84, C83, C82) que murieron en el periodo comprendido desde el 1 de Enero del 2003 hasta el 31 de Diciembre del 2019. Se revisaron los expedientes electrónicos correspondientes.

VARIABLES

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Causas de mortalidad	Término demográfico que designa un numero de muertes en una población. considerará a cada una de las causas de muerte (lesiones o afecciones) tras una enfermedad y a consecuencia de ella. En esta variable observaremos las cuasas que ocasionaron la muerte en los pacientes.	Nominal	1= Cardíacas 2= Respiratorias 3= Infecciosas 4= Hematológicas 5= Oncológicas 6= Nefrológicas 7 = otros
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia según el genero	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Edad del diagnóstico	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico.	Intervalo	Años
Etapa clínica al diagnóstico	Es la etapa clínica en la que se encuentra el paciente al momento del diagnóstico inicial.	Nominal	1= Estadio I 2= Estadio II 3= Estadio III 4= Estadio IV
Categoría del diagnóstico	Es la categoría clínica en la que se encuentra el paciente al momento del diagnóstico inicial.	Nominal	1= Categoria A 2= Categoria B 3= Categoria X 4= Categoria E
Aceptación del Tratamiento	Del latín acceptatio que se refiere a la acción y efecto de aceptar algo, recibir algo sin oposición. Esta variable es importante para saber por qué sí o no fue aceptado el tratamiento.	Nominal	1= Si 2= No (Por qué)

Tipo de Tratamiento	El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.	Nominal	1= Quimioterápia 2= Radioterápia 3= Paliativo 4= Abandono
Edad de defunción	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha del deceso.	intervalo	Años
Etapa clínica a la defunción	Es la etapa clínica en la que se e encuentra el paciente al momento del deceso.	Nominal	1= Estadio I 2= Estadio II 3= Estadio III 4= Estadio IV
Categoría a la defunción	Es la categoría clínica en la que se encuentra el paciente al momento del diagnóstico inicial.	Nominal	1= Categoria A 2= Categoria B 3= Categoria X 4= Categoria E
Infecciones crónicas	Infecciones previas al diagnóstico de LNH.	Nominal	1= Hepatitits A 2= CMV 3= EBV
Servicio de atención final	Servicio del hospital en el que el paciente se encontraba durante el evento de mortalidad.	Nominal	1= Urgencias 2= UTIP 3= Oncología 4= Infectología 5= Otro
Causa de muerte en certificado de defunción	Causa descrita en el certificado de defunción.	Nominal	1= Choque Séptico 2= choque hipovolémico 3= SDRA 4= Muerte encefálica 5= CID 6 = Hemorragia 7 = otro
Autopsia	Se realiza autopsia al momento de la defunción.	Nominal	1= Si 2= No

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Se realizará un muestreo sistemático que comprenderá todos los casos localizables en el periodo de estudio, por así convenir a los investigadores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaborará una base de datos en Excel posteriormente se exportarán los datos al programa estadístico SPSS versión 25, con el cual se analizarán las variables. Se describirán con medidas de tendencia central (media, mediana) y se obtendrán las frecuencias por ser un estudio analítico observacional.

CONSIDERACIONES ETICAS

La realización del estudio no implico problema ético ya que trata de un estudio retrospectivo que solo requirió el análisis del expediente clínico respetando la confidencialidad de los pacientes, no requiere carta de consentimiento informado. Todos los datos relacionados con el estudio y sus pacientes han sido de manera confidencial.

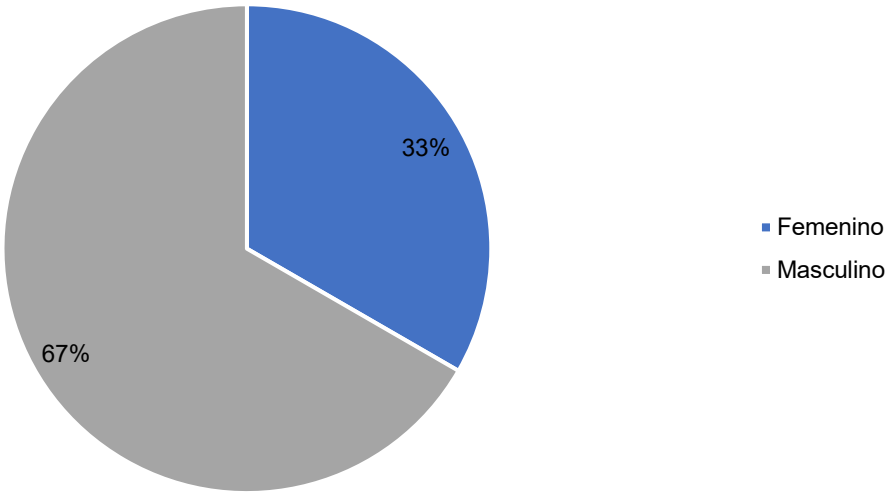
RESULTADOS

Se analizaron un total de 18 defunciones. Se obtuvo una proporción de 2:1 masculino/femenino. Se observó que la edad promedio al diagnóstico fue de 11.8 años y una frecuencia diagnóstica mayor a los 13 años, con 4 casos (22.2%). Con una mayor frecuencia diagnóstica en estadio clínico III y IV con 6 casos respectivamente y un total del 66% de los casos. Se observo un plazo mínimo de 0.5 meses y un máximo de 25 meses de tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el de la defunción.

TABLA 1. Proporción de sexo.

	Frecuencia	Porcentaje	
	Femenino	6	33.3
	Masculino	12	66.7
	Total	18	100.0

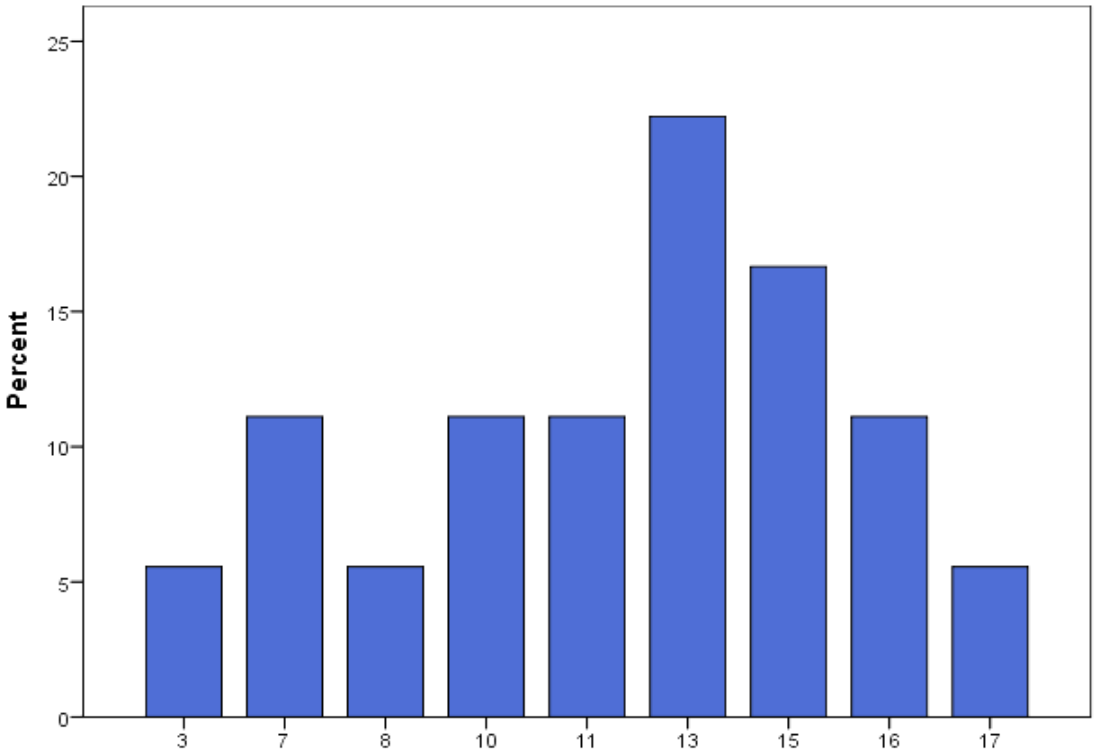
GRAFICA 1. Proporción de Sexo



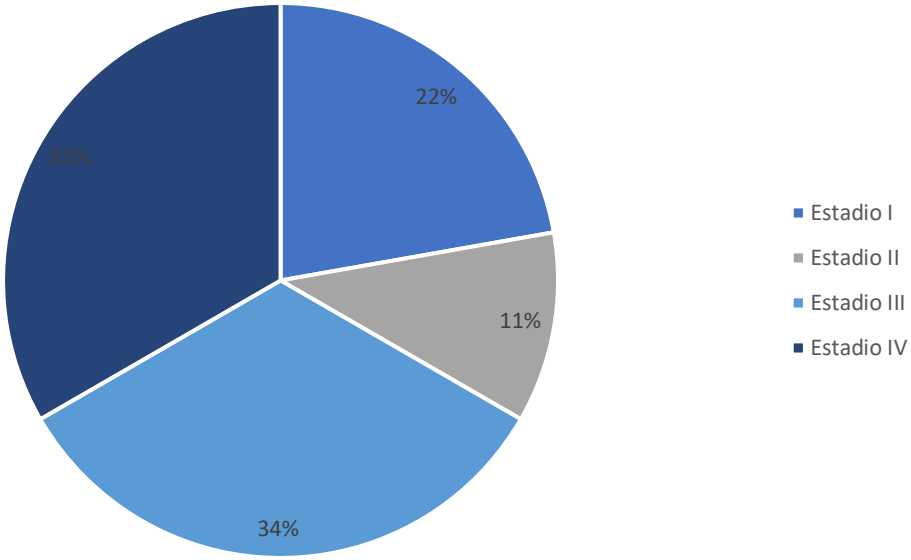
	Frecuencia	Porcentaje
3	1	5.6
7	2	11.1
8	1	5.6
10	2	11.1
11	2	11.1
13	4	22.2
15	3	16.7
16	2	11.1
17	1	5.6
Total	18	100.0

TABLA 2. Edad al Diagnóstico

GRAFICA 2. Edad al diagnóstico

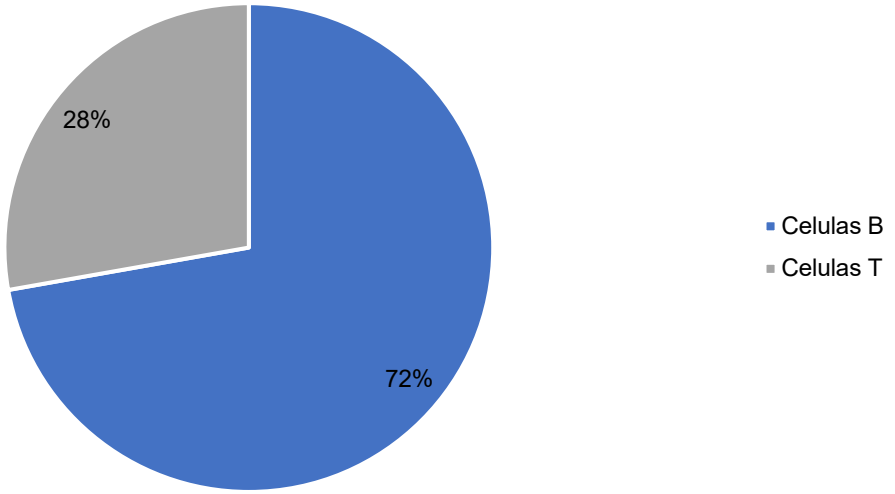


GRAFICA 3. Estadio clínico al diagnóstico

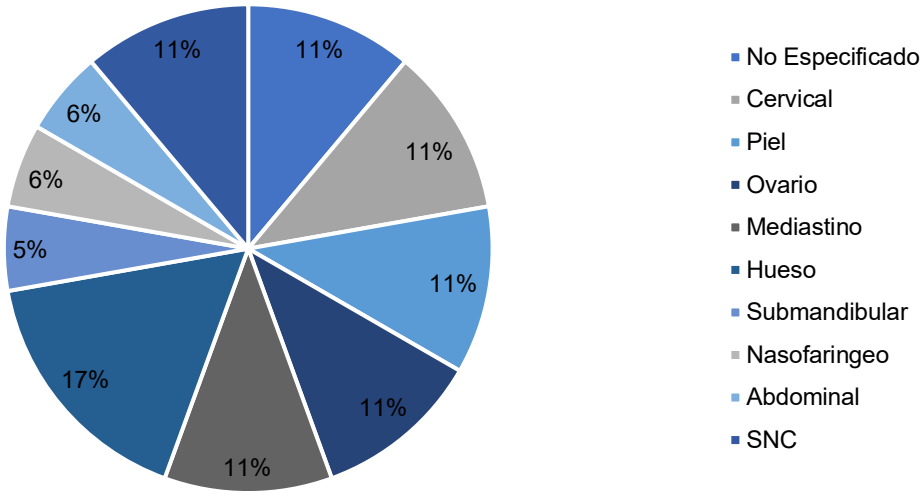


Predominó la estirpe celular B en 72% y la estirpe celular T se presentó en un 28% de los casos. El sitio primario de presentación más frecuente fue a nivel de hueso en 17%, en segundo lugar, a nivel de piel, ovario, cervical, mediastino y a sistema nervioso central (SNC) en 11% de los pacientes respectivamente. Se encontró que un 11% no se reporta sitio primario de la presentación.

GRAFICA 4. Estirpe Celular

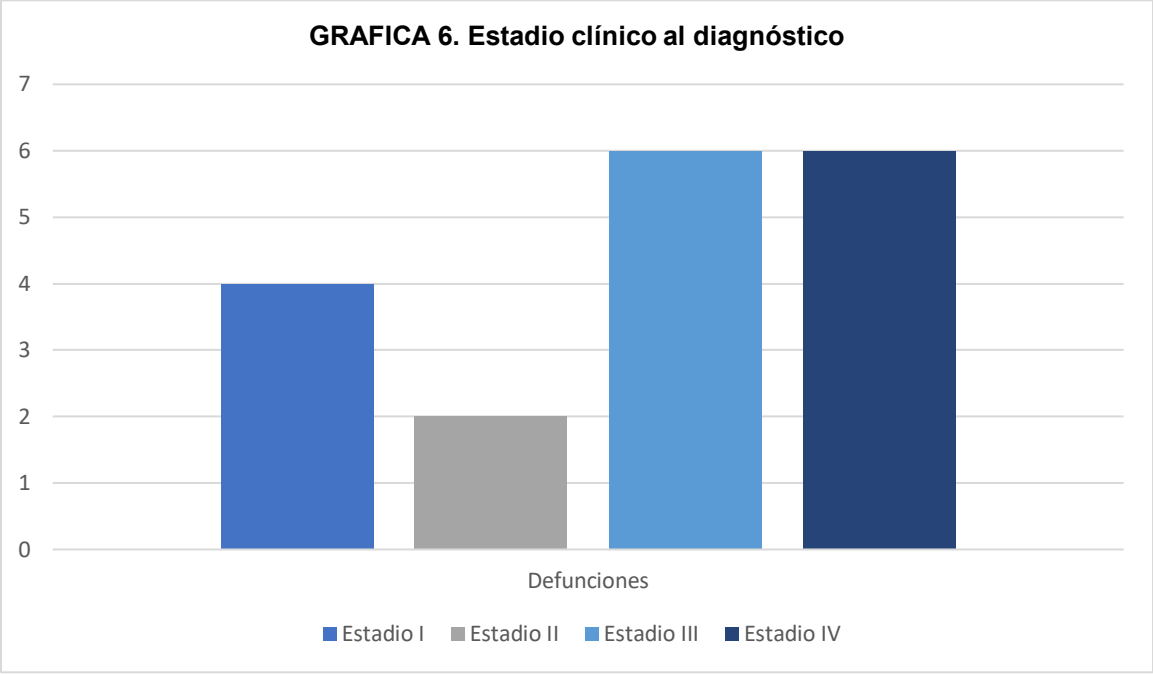


GRAFICA 5. Sitio de Presentación Primaria



Se encontró que pacientes en estadio III o IV de su enfermedad al diagnóstico presentaron la mayor mortalidad, con 12 defunciones y los estadios I y II con 6 defunciones.

GRAFICA 6. Estadio clínico al diagnóstico



Se observa que en todos los años excepto en el 2013, se presentaron defunciones. El servicio con mayor número de defunciones fue la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) y el segundo, oncología. En estos 2 servicios se concentra el 83.3% del total de las defunciones

presentadas en el hospital en el periodo de tiempo del estudio, en la tabla 3 y grafica 8 se describen de forma grafica el número de defunciones que se presentan por servicio.

Los servicios críticos del hospital son urgencias y las áreas de terapia intensiva pediátrica, sin embargo los principales servicios del hospital donde se concentra la mayor mortalidad son el área de terapia intensiva pediátrica y oncología. Dentro de las defunciones presentadas se encuentran en el área de urgencias, y de los cuales correspondieron al 5.56% del total de las defunciones.

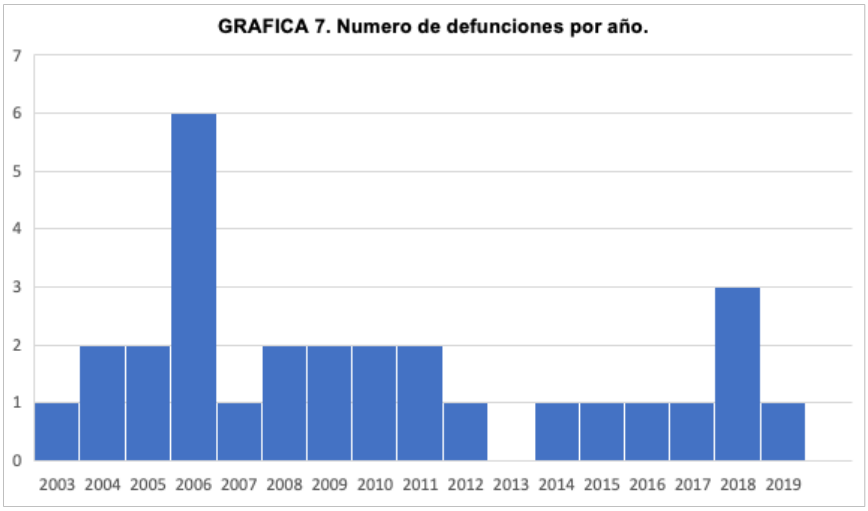
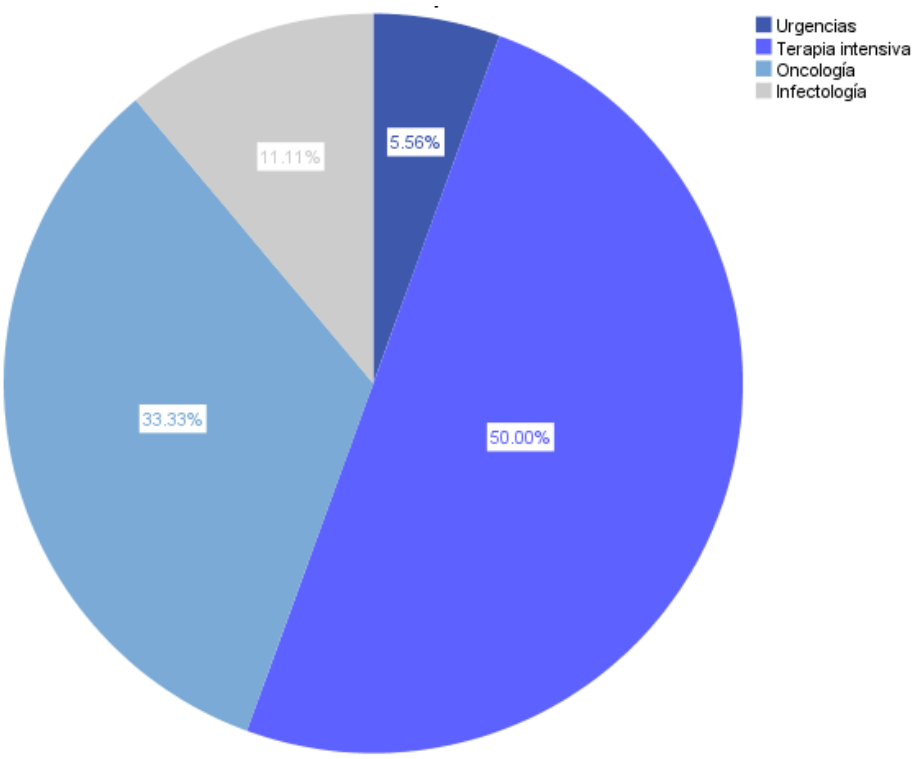


TABLA 3. Mortalidad por servicio

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Urgencias	1	5.6	5.6	5.6
	Terapia intensiva	9	50.0	50.0	55.6
	Oncología	6	33.3	33.3	88.9
	Infectología	2	11.1	11.1	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

GRAFICA 8. Mortalidad por servicio

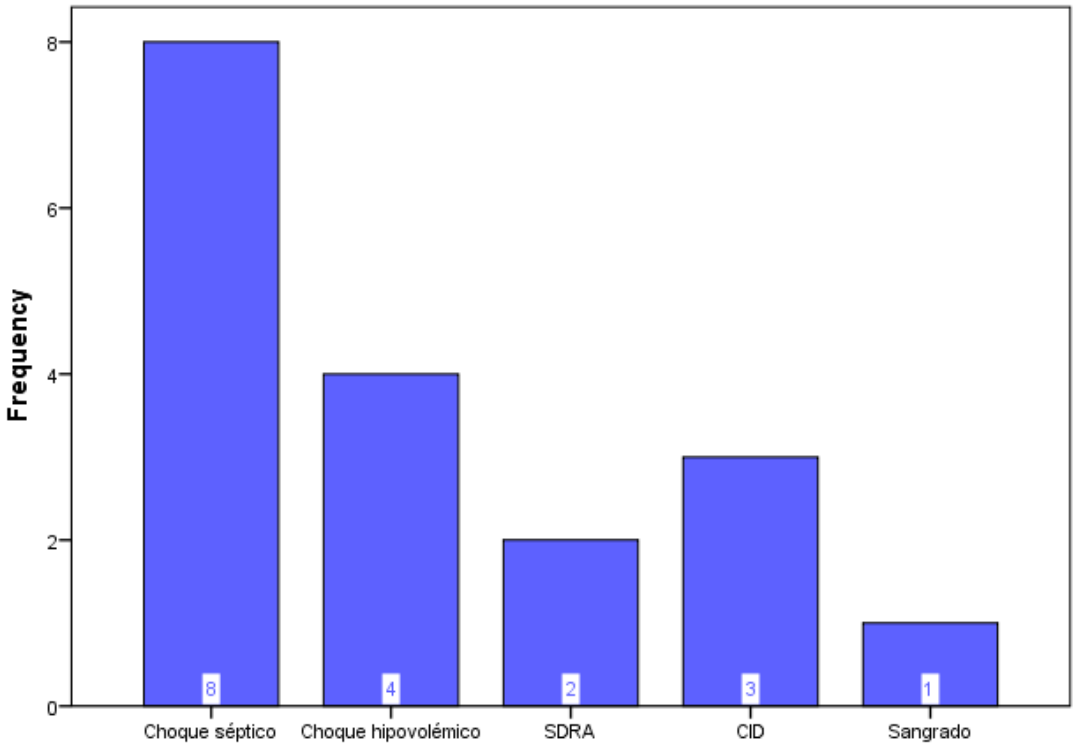


Posteriormente se analizaron las causas de defunción de las cuales se dividieron en causa directa y causa básica dentro de la causa directa se encontraron un total de 5 causas directas diferentes y 3 de causa básica, después del análisis de cada uno de ellos se decidió clasificarlos de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10) y se agruparon de acuerdo a la descripción de las principales causas de mortalidad agrupándose en 10 grupos.

		Frecuencia	%
Valid	Choque séptico	8	44.4
	Choque hipovolémico	4	22.2
	SDRA	2	11.1
	CID	3	16.7
	Hemorragia	1	5.6
	Total	18	100.0

TABLA 4. Causas directas de mortalidad

GRAFICA 9. Causas directas de mortalidad

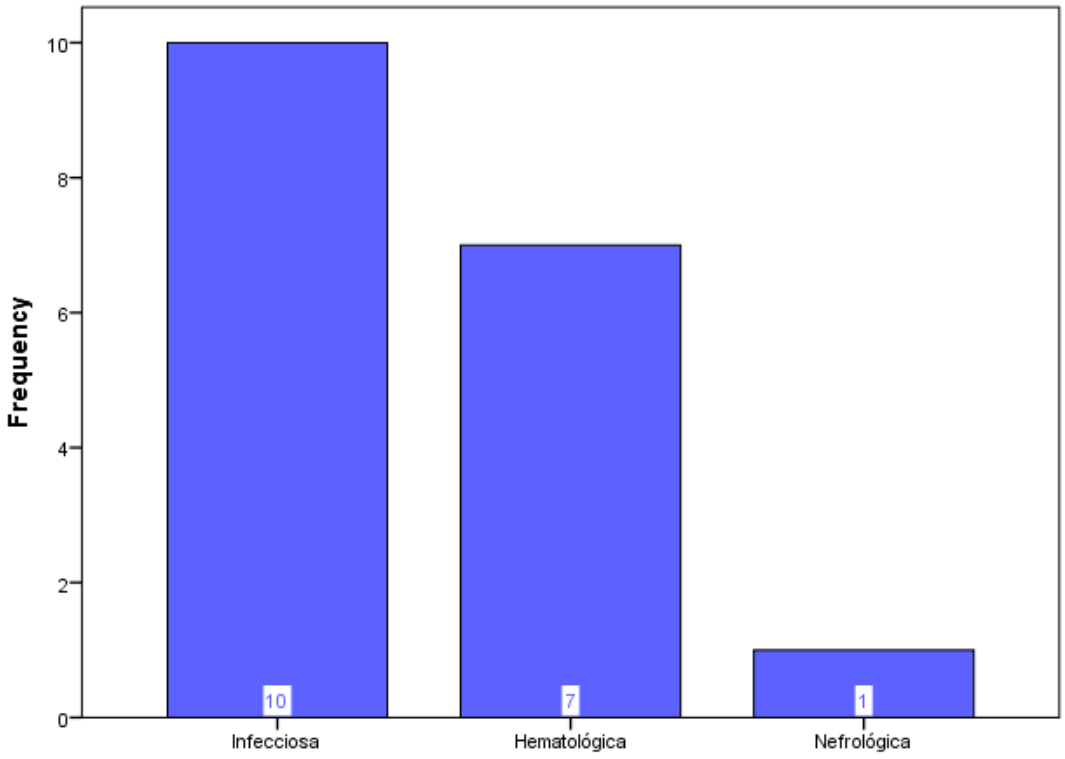


Se encontró que la principal causa directa de defunción fue choque séptico con un total de 8 (44.44%) de las defunciones, como segunda causa fue el choque hipovolémico con 4 defunciones (22.22%), la tercera causa fue coagulación intravascular diseminada con 3 defunciones (16.66%), la cuarta fue síndrome de dificultad respiratoria aguda con 2 defunciones (11.11%), y como la quinta causa las hemorragias con 1 defunción (5.5%) y con estas 5 causas se encuentran el 100% del total de las defunciones.

TABLA 5. Causas desencadenantes

		Frecuencia	%	Valid Percent
Valid	Infecciosa	10	55.6	55.6
	Hematológica	7	38.9	38.9
	Nefrológica	1	5.6	5.6
	Total	18	100.0	100.0

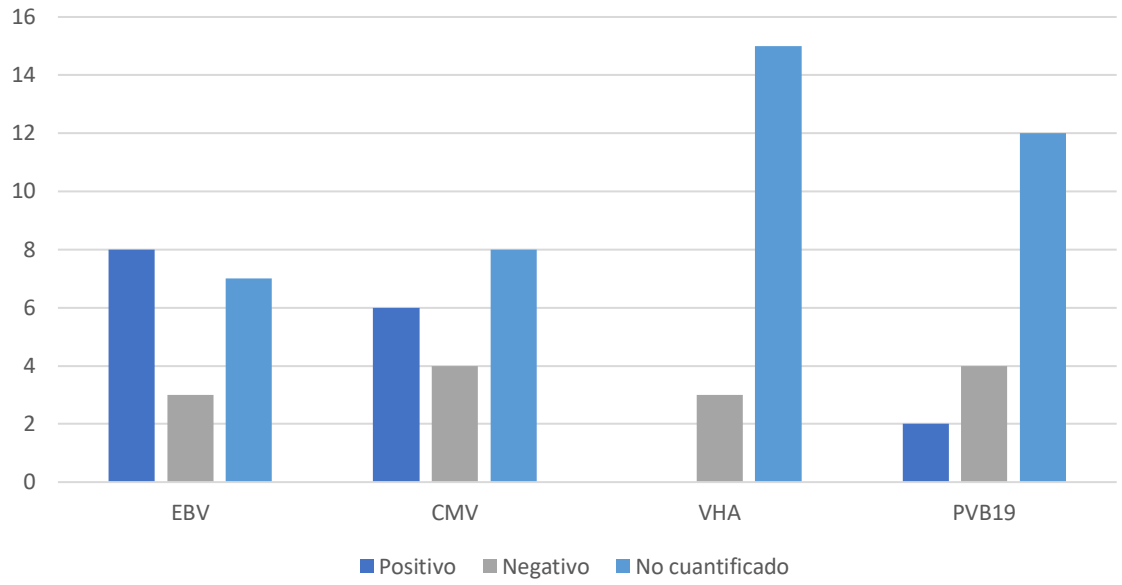
GRAFICA 10. Causas desencadenantes



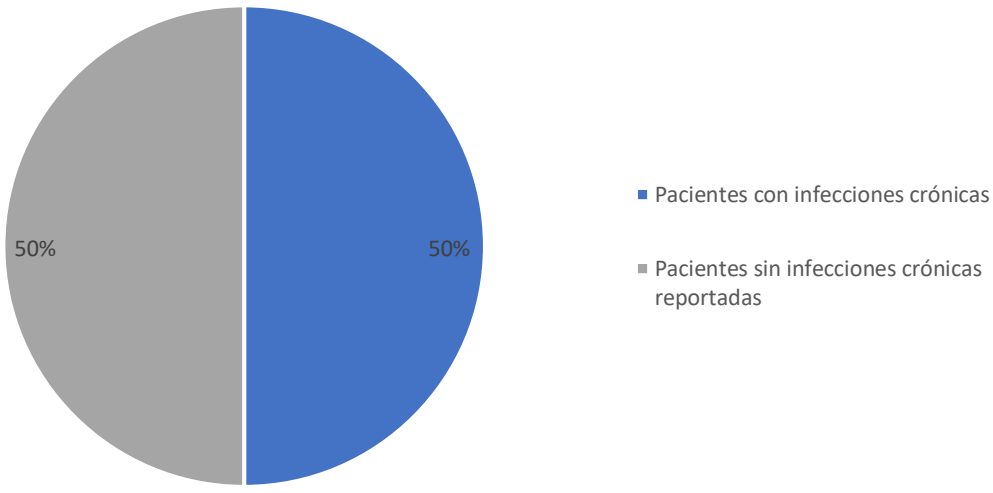
Posteriormente se analiza la tabla y gráfica de las causas desencadenantes de muerte. De las causas desencadenantes encontradas se encontraron 3 grupos en los que se dividió la población, se presentaron como las primeras 2 causas las infecciosas y las hematológicas, con 10 y 7 defunciones respectivamente. Las cuales corresponden al 94.44%% de la población

estudiada. Se reportaron causas desencadenantes en el 100% de los certificados de defunción.

GRAFICA 11. Defunciones asociadas a infecciones crónicas

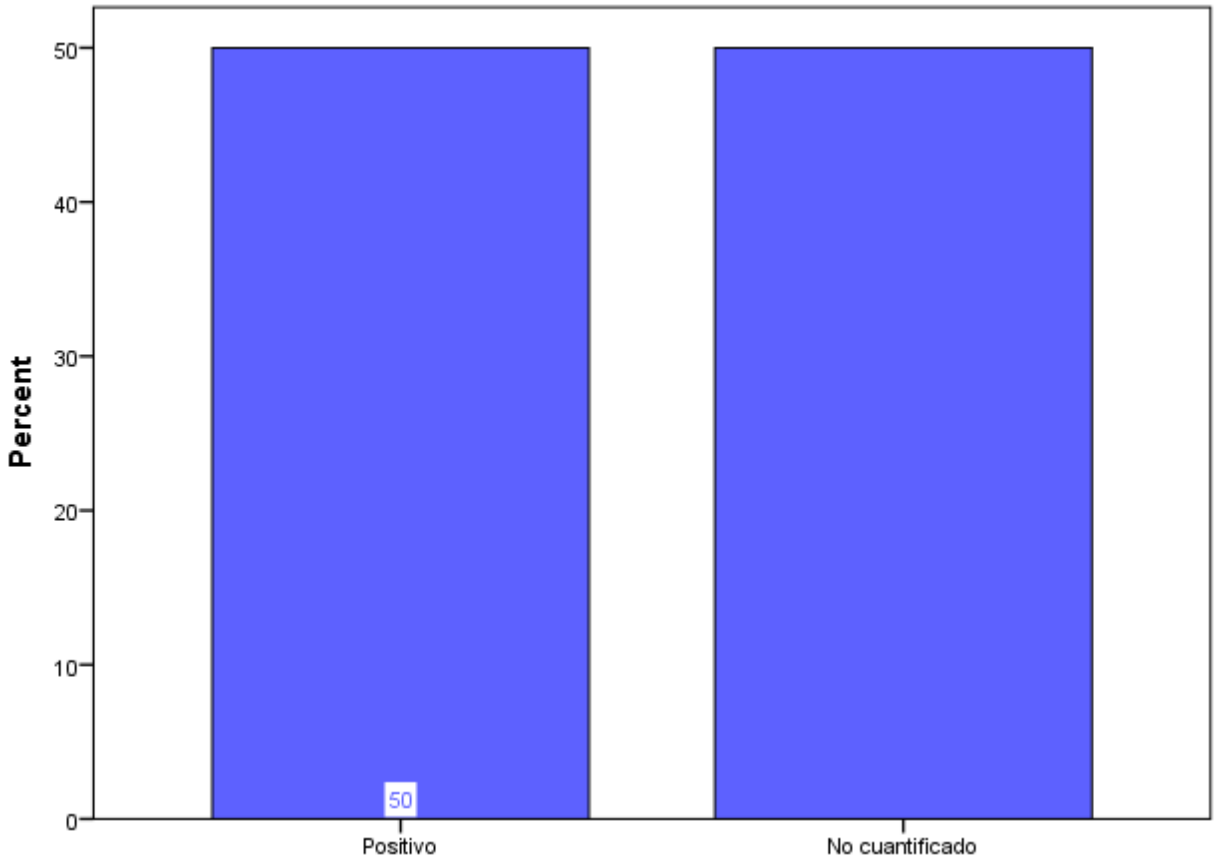


GRAFICA 12. Defunciones asociadas a infecciones crónicas



Se determinó la presencia de patología crónica asociada a las defunciones encontrándose en 9 de ellas; correspondiendo al 50% del total.

GRAFICA 13. Defunciones asociadas a expresión de Ki-67



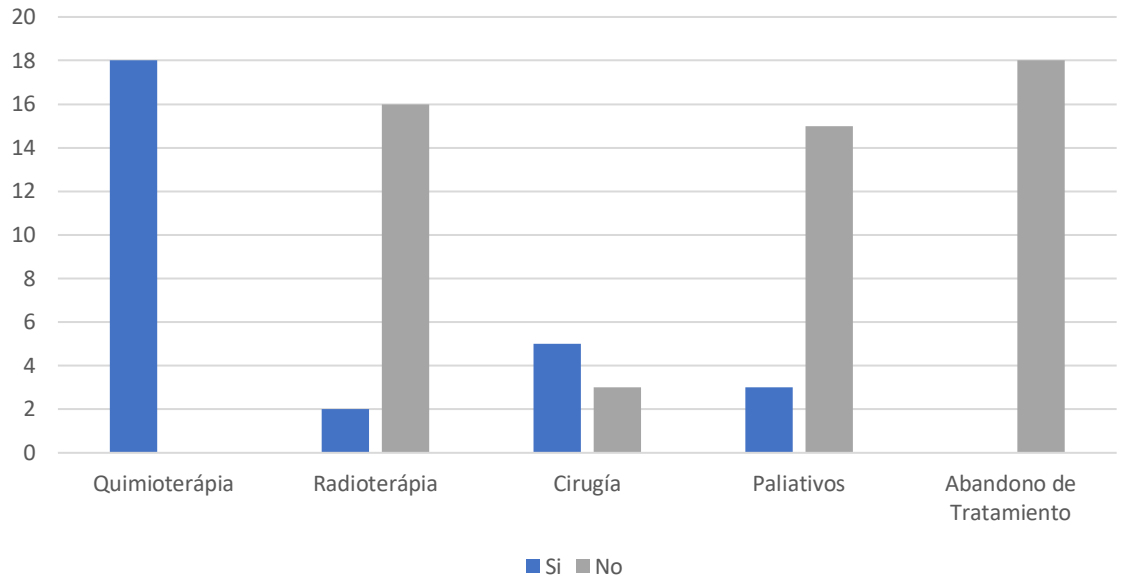
La inmunohistoquímica de los tumores se reportan de manera independiente en cada expediente clínico, se encontró que en el 50% de los pacientes estudiados se encontraba presente el antígeno Ki-67.

TABLA 12. Aceptación de Tratamiento

Si	No
18	0

El 100% de los pacientes aceptaron recibir tratamiento dentro de la institución.

GRAFICA 14. Tipos de tratamientos



Se observó que el 100% de los pacientes recibieron manejo con quimioterapia; 2 de ellos a su vez recibieron radioterapia (11.11%), 5 procedimientos quirúrgicos como parte del manejo (27%), 3 de los pacientes se incluyeron en cuidados paliativos (16.6%).

TABLA 13. Realización de autopsia

Realización de autopsia	
Si	No
2	16

Se obtuvo autorización por parte de los familiares únicamente para la realización de 2 autopsias lo que corresponde al 11.1% de las defunciones.

DISCUSIÓN

De un total de 29 defunciones, se analizó el 62% de los pacientes que fallecieron en el periodo comprendido de enero del 2003 a diciembre del 2019 para encontrar las principales causas de defunción y analizar factores asociados. De las defunciones reportadas se encontró un promedio 1.7 defunciones por año. Se encontró que el año 2006 fue el año con mayor número de defunciones (6) y el 2013 el año con menos defunciones (0). Con una desviación estándar de 1.3. Se consideró que al tener años con 0 y otro con 6 defunciones, son datos que se separan mas de la media por lo que hay dispersión en estos resultados, debido a que, si se eliminan, el 58% de los valores caerán dentro de 1 desviación estándar, por lo que se consideró que estos años tuvieron un comportamiento inusual con respecto al resto.

Del total de defunciones que se tuvieron, el 83.3% se presentaron en dos servicios, que manejan un mayor número de pacientes en estado crítico y con el padecimiento de base: Oncología y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, y por lo tanto se ingresan los pacientes que tienen más riesgo de mortalidad. También se presentaron 3 defunciones (16.6%) que ocurrieron en los servicios de urgencias e infectología. El servicio que presentó el mayor número de defunciones fue la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica con un total de 9 defunciones (50%); dentro de los factores que podrían contribuir en el incremento del número de defunciones en este servicio, se consideró que es el servicio con mayor flujo de pacientes en estado crítico y posiblemente son pacientes que requieren de más procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos, además en caso de deterioro en los pacientes hospitalizados en otros servicios del hospital son trasladados a estas áreas criticas. El servicio con el menor numero de defunciones reportadas fue el servicio de urgencias, únicamente con 1 defunción (5.5%) lo cual resulta inusual pues se trata del área de primer contacto al llegar al hospital donde se realiza la estabilización de los pacientes antes de pasar a otro servicio.

Posteriormente se analizaron las causas de defunción y para poder comparar los resultados con la literatura nacional e internacional, se agruparon de acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10). Dentro de los certificados de defunción se dividieron las causas de defunción en las que provocaron la muerte (directa) y la patología que desencadeno la causa directa (desencadenante); posteriormente se agruparon en las tablas 4 (causa directa de muerte) y 5 (causa desencadenante de muerte) para poderlas analizar. Al

analizar la tabla 4 se observa que en las primeras 2 causas se encuentra el 66.6% del total de defunciones, siendo el choque hipovolémico y el séptico las principales y sobre las que se tendrían que enfocar los programas de prevención para tratar de disminuir los factores de riesgo de estas causas ya que al ser modificables se podría incidir en la mortalidad y así disminuir la misma.

Se encontró también que en algunos expedientes un cierto diagnóstico de causa directa de mortalidad no necesariamente tenía que corresponder al mismo grupo en la causa desencadenante ya que aunque para algunos la causa directa era la misma, no así lo era para la causa desencadenante que los llevó a la causa directa por ejemplo en el diagnóstico de choque hipovolémico se presentaron como causa desencadenantes hematológicas y en otros nefrológicas, por lo que la distribución fue diferente a lo reportado en la causa directa. Otros datos que pudieron hacer un mayor número de grupos fue el encontrar más de un diagnóstico como causa desencadenante y solo se tomó el que más se relacionaba con la causa directa de muerte obteniéndose 6 grupos. Las principales que se presentaron en las causas desencadenantes fueron infecciosas en un 55.5%; en esta tabla hay más dispersión de los grupos ya que las 2 principales causas solas abarcan el 94.4% del total.

Se consideró que dentro de nuestras causas directas de mortalidad se encuentran en su mayoría dentro de ser prevenibles, y los programas preventivos se podrían enfocar a tratar estas. Las diferencias que se encuentran entre las causas directa y desencadenantes se podrían deber al llenado del certificado de defunción ya que en algunos no coinciden la causa directa de muerte con la causa desencadenante y en algunos certificados no se encontró diagnóstico específico en el CIE 10 teniéndose que clasificar en grupos inespecíficos haciendo que se presente más variabilidad en los grupos.

Otro factor analizado fue la asociación con infecciones crónica de los cuales se encontró que 9 (50%) de los pacientes presentaba algún tipo de infección crónica asociada siendo este un factor importante para aumentar el riesgo de muerte. De las infecciones crónicas se clasificaron en 4, siendo la infección por el virus del Epstein-Barr la mas prevalente en 88% de los pacientes y 66% correspondió a citomegalovirus. Posteriormente se analizaron algunos factores relacionados con la mortalidad como son la presencia del antígeno Ki-67 en la inmunohistoquímica del tumor. Se encontró que en un 50% de los pacientes estudiados estaba

presente. Se analizó también la relación de la mortalidad y la aceptación de tratamiento, sin embargo, se mostró que el 100% de los pacientes estudiados recibieron manejo médico. Así también se encontró que únicamente el 11.1% de los familiares aceptan la realización de autopsia.

CONCLUSIONES

El propósito del estudio fue identificar las principales causas de mortalidad en los pacientes con linfoma no Hodgkin en el instituto nacional de pediatría, en las que encontramos diferencias con las reportadas en la literatura nacional e internacional aunque se tendría que revisar el llenado de certificados y hacer un consenso para unificar los criterios para aplicar la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10) a fin de disminuir el sesgo y aumentar la confiabilidad de futuros estudios.

Dentro de los objetivos fue también determinar la relación que abarca el estadio clínico al diagnóstico y la mortalidad, en la que se encontró que la mayoría de los pacientes que fallecieron se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad al momento del diagnóstico. Se encontró que la mayor parte de las defunciones sucedió en los servicios de terapia intensiva pediátrica y oncología, que como se ha mencionado son los servicios que manejan mayor volumen de pacientes en estado crítico y con el padecimiento de base, por lo que fue esperado encontrar en estos la mortalidad más alta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (2009) Nelson Tratado de Pediatría(18vaedn.), España.
1. Freedman AS, Jacobson CA, Mauch P, Aster JC. Chapter 103: Non-Hodgkin's lymphoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia.
2. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.Roschewski MJ, Wilson WH. Chapter 106: Non-Hodgkin Lymphoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014.
3. leukemia & lymphoma society. "Linfoma No Hodgkin." LLS, 2014, www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_nhl.pdf.
4. Lepretre S, Touzart A, Vermeulin T, Picquenot JM, Tanguy-Schmidt A, et al. (2015) Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults With Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LL03 Study. J ClinOncol 33: 1-8.
5. Carlos, Jaime Pérez José, and David Gómez Almaguer. Hematología: La Sangre y Sus Enfermedades. McGraw-Hill, 2015.
6. Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, Kelenyi G, Lennert K, Mioduszewska O, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1988; i: 292–293.
7. Kadin ME, Sako D, Berliner N, Franklin W, Woda B, Borowitz M, et al. Childhood Ki-1 lymphoma presenting with skin lesions and peripheral lymphadenopathy. Blood 1986; 68: 1042–1049.
8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, 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
9. Stein H, Mason D, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 1985; 66: 848–858
10. Alsabeh R, Medeiros LJ, Glackin C, Weiss LM . Transformation of follicular lymphoma into CD30-large cell lymphoma with anaplastic cytologic features. Am J Surg Pathol 1997; 21: 528–536.

11. Dalla-Favera R, Gaidano G. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Vol 2.: 2215-387.
12. Bennani-Baiti N, Ansell S, Feldman AL. Adult Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Recommendations for Diagnosis and Management. Expert Rev Hematol. 2015 Nov 18.
13. Hartge P, Smith MT. Environmental and behavioral factors and the risk of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:367-368.
14. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin. 2012;62:30-67.
15. Roschewski MJ, Wilson WH. Chapter 106: Non-Hodgkin Lymphoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014.
16. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). U.S. Food & Drug Administration. Available at https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm. August 28, 2018; Accessed: November 6, 2018.
17. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005 May 15. 105(10):3768-85. [Medline].
18. Zinzani PL, Bendandi M, Martelli M, et al. Anaplastic large-cell lymphoma: clinical and prognostic evaluation of 90 adult patients. J Clin Oncol. 1996 Mar. 14(3):955-62. [Medline].
19. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, et al. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. Blood. 1998 Mar 15. 91(6):2076-84. [Medline].
20. Lamant L, de Reynies A, Duplantier MM, et al. Gene-expression profiling of systemic anaplastic large-cell lymphoma reveals differences based on ALK status and two distinct morphologic ALK+ subtypes. Blood. 2007 Mar 1. 109(5):2156-64. [Medline].
21. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19. 127 (20):2375-90.

22. Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. Blood. 2000 Dec 1. 96(12):3681-95. [Medline].
23. Labardini M, Cervera E, Corrales C, Balbuena M, Barbosa AA, Espinosa JR, et al. Oncoguía: Linfoma no Hodgkin. Cancerología. 2011;6:139-52.
24. "Detección Oportuna y Diagnóstico Del Linfoma No Hodgkin En Edad Pediátrica." CENETEC, Centro Nacional De Excelencia Tecnologica En Salud, www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/447_GPC_Linfoma_no_Hodgkin/GRR_Linfoma_no_Hodgkin.pdf.
25. Portlock, Carol s. "Autores." Linfomas No Hodgkin, Weill Cornell University Medical College, 2012, www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/linfomas/linfomas-no-hodgkin.
26. Rueda, Antonio. "Linfoma De Hodgkin." SEOM, Sociedad Española De Oncología Médica, 16 Jan. 2019, seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin?showall=1.
27. Stiller CA. What causes Hodgkin's disease in children? Eur J Cancer 1998; 34: 523-528
28. Linfoma No Hodgkin. (2011). Ciudad de méxico: Instituto Nacional de Cancerología. pp.147-150. At: http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1327326441.pdf [20 Nov. 2019].

Componentes de la tesis.	Descripción
Titulo de tesis	Analisis de causas de mortalidad en pacientes con linfoma no hodgkin en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría afiliados al seguro popular del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2019.
Autor y Tutor	Presenta: Dra. Melissa Corral Ochoa Tutor: Dra. Rocío Cárdenas Cardos
Introducción	Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades proliferativas malignas del tejido linfoide con origen celular, morfología, citogenética, conducta biologica y respuesta al tratamiento variables. Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogeneo de tumores, que en el niño tienen un cuadro histológico más restringido y un alto grado de malignidad.
Justificación	Los linfomas son una entidad de gran importancia en el ambito de la oncologia y la pediatria, sin embargo no se cuenta con un analisis detallado de mortalidad de los pacientes, en especial de Linfoma No Hodgkin.
Planteamiento del problema	¿Cuáles son las causas de mortalidad más comunes en pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin que acuden al Instituto Nacional de Peditaría?
Objetivo general y específicos	Identificar las causas de mortalidad de pacientes con linfoma no Hodgkin en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría afiliados al seguro popular en el periodo comprendido del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2019.
Tipo de estudio	Observacional, analítico, transversal y retrospectivo.
Criterios de selección	Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin que fallecieron en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2019.
Análisis estadístico	Se elaborará una base de datos en Excel posteriormente se exportarán los datos al programa estadístico SPSS versión 25, con el cual se analizarán las variables. Se describirán con medidas de tendencia central (media, mediana) y se obtendrán las frecuencias por ser un estudio analítico observacional.

Resumen del protocolo para Comité de Enseñanza.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

LINFOMA NO HODGKIN 2003-2019

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

DRA. MELISSA CORRAL OCHOA

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Búsqueda bibliográfica																
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema																
Justificación, Objetivos /General y Específicos)																
Material y métodos																

Plan de análisis																
Entrega Protocolo de Investigación																
Recolección de la información																
Procesamiento de la información																
Análisis de la información																
Redacción de la Tesis																
Presentación de tesis																