



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD DE LOS PACIENTES
CON LINFOMA NO HODGKIN EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DEL 01 ENERO DEL 2010 AL
31 DE DICIEMBRE DE 2015

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

PRESENTA
DR. LUBIN GALVEZ DEL AGUA Y CULEBRO

ASESOR CLÍNICO
DRA. BERENICE NORIEGA ACUÑA
ASESOR METODOLOGICO
DRA. HELEN ARIADNE RALDA GÓMEZ
DR. JOSE LUIS LEPE ZUÑIGA

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS
DE TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS**



HOSPITAL ESPECIALIDADES
PEDIÁTRICAS
CHIAPAS

CIUDAD DE MÉXICO JUNIO 2016



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.

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
I. RESUMEN	
II. MARCO TEÓRICO	
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
IV. JUSTIFICACIÓN	
V. HIPÓTESIS	
VI. OBJETIVOS	
VII. DISEÑO METODOLÓGICO	
VIII. VARIABLES	
IX. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
X. ANÁLISIS DE DATOS	
XI. ANÁLISIS ÉTICO	
XII RESULTADOS	
XIII. DISCUSIÓN	
XIV. CONCLUSIONES	
XV. BIBLIOGRAFIA	

I. RESUMEN.

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DEL 01 ENERO DEL 2010 AL 31 DE DICIEMBRE DE 2015

Dr. Gálvez del Agua y Culebro, Lubin *; Dra. Noriega Acuña, Berenice**

* Residente de 3er año de pediatría.

** Pediatra Oncóloga Adscrita al HEP.

Introducción: El cáncer en la edad pediátrica ocupa la segunda causa de mortalidad en los países industrializados, en Estados Unidos ocupa la 4 causa de muerte en personas entre 1 a 19 años, en América Latina la mortalidad se encuentra entre los 110 y 150 000/ 1, 000, 000 niños por año, en México se trata de la segunda causa de muerte de manera general. El linfoma no Hodgkin es el segundo tipo más común de neoplasias solo por detrás de las leucemias con una incidencia del 9 % y una mortalidad a nivel mundial menor al 10 % El linfoma no Hodgkin consiste en un grupo diverso de neoplasias malignas de tejido linfóide que puede provenir de las células B o T progenitoras, células B o T maduras, que patológicamente no son clasificadas como LH. En el papel de hospital de tercer nivel, nos hace un centro de referencia para patologías de índole neoplásica, de esta manera obtendremos una visión más específica de los factores más relacionados con la mortalidad en pacientes con linfoma no Hodgkin para de esta manera poder identificar sujetos con mayor riesgo. PACIENTES Y METODOS: Incluimos a todos los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en el periodo 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015, identificando 63 pacientes, de los cuales fallecieron 18, siendo excluidos 3 por mantener expedientes incompletos, se encontró como principales factores relacionados a la mortalidad el estadio al diagnóstico, la presencia de infección de tipo viral aunada al diagnóstico y la ventilación mecánica.

La principal causa de muerte fue la insuficiencia respiratoria y la zona del estado más relacionada a mortalidad es la número XII específicamente la ciudad de Ocosingo, Chiapas.

Palabras claves: Linfoma no Hodgkin, mortalidad, factores de riesgo.

Introduction: Cancer in children is second leading cause of death in industrialized countries, the United States is 4 cause of death in people aged 1 to 19 years in Latin America Mortality is between 110 and 150 000 / 1, 000, 000 children per year, in Mexico Hodgkin's lymphoma is the second most common type of malignancy behind only leukemias with an incidence of 9%. Worldwide Non-Hodgkin lymphoma is member of a diverse group of malignancies of lymphoid tissue that can come from the B cells or T progenitor T cells mature B. In the role of a referral hospital, we can get a more specific view of the factors most related to mortality in patients with non-Hodgkin lymphoma able to identify subjects at risk mayor. Patients and methods: We included all patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma in the period January 1, 2010 to December 31, 2015, identifying 63 Patients, of whom died 18 Excluded Being 3 For Records keep incomplete found. Results: Overall mortality in our hospital about Non-Hodgkin lymphoma is 23% and the main factors related to mortality are pulmonary dysfunction, type of lymphoma and stage at diagnosis and DHL above 500UI. The leading cause of death from respiratory failure and the zone of the state more related with mortality is the number XII specifically the city of Ocosingo, Chiapas.

Keywords: non-Hodgkin lymphoma, mortality, risk factors

II. MARCO TEÓRICO

Los linfomas son neoplasias malignas que se originan a partir del tejido linforreticular, clásicamente se conocen dos grandes grupos, el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (LNH) (1,2,3). Por su parte El linfoma no Hodgkin consiste en un grupo diverso de neoplasias malignas de tejido linfoide que puede provenir de las células B o T progenitoras, células B o T maduras, que patológicamente no son clasificados como LH **(1, 2, 4, 57, 58, 59, 60)** que, mientras en el adulto son neoplasias indolentes o de bajo grado de malignidad en el paciente pediátrico se comportan de manera mas agresiva**(15, 31, 37)**. Frecuentemente puede haber afección a médula ósea, extraganglionar o del sistema nervioso central (7, 39). Así, su tratamiento debería corresponder a un grupo de médicos oncólogos especializados en el mismo. **(1,2)**

En la evolución histórica del LNH a se observa como uno de los campos con mayor avance en el abordaje y tratamiento pasando de una tasa de curación del 10 al 30% **(58, 59)**, a una tasa actual superior al 80% en la gran mayoría de los casos.

Al igual que la mayoría de los tumores malignos de la edad pediátrica durante los últimos 35 años, la introducción de protocolos de quimioterapia que se han refinado con el tiempo y un mejor entendimiento de la biología de estos tumores han permitido tasas de curación muy altas y mejores esperanzas de manejo para la enfermedad resistente; de igual manera las mejoras en los tratamientos de soporte como las transfusiones, manejo del paciente infectado inmunocomprometido, mejoras en las técnicas anestésicas y quirúrgicas han ayudado a incrementar las tasas de curación. **(37, 38, 39, 40)**

2.1 Incidencia y epidemiología.

Mientras que en la literatura anglosajona el linfoma no Hodgkin en general representa el 5 diagnóstico oncológico más frecuente en pacientes menores de 15 años **(57, 58, 59)**, Europa reporta una estadificación similar con un 7-10%, por su parte el SEER (Surveillance Epidemiology End Results Program) reporta una incidencia anual promedio en menores de 20 años de 1:1,000,000. En el Reino Unido se reporta una incidencia de 6.1:1, 000,000. **(4, 6)**

En Nigeria se reporta hasta 91.1:1,000,000 casos de LNH anuales, lo que demuestra la gran variabilidad de incidencia respecto a la geografía, siendo el LNH a una patología rara en Japón, mientras en África Ecuatorial el LNH a tipo Burkitt representa la mitad de las neoplasias de ese país. En Latinoamérica; Brasil reporta 5% de las neoplasias concernientes al LNH tipo Burkitt como el tipo predominante (4, 6, 60, 61), un reporte de América central y el Caribe reporta una incidencia de 170/1556 correspondiente al 7.7% en un periodo de 1996 a 1999. En México la incidencia de linfomas en general es el segundo diagnóstico, únicamente superado por las leucemias agudas(57, 58, 59, 60), en Chiapas los reportes del mismo aun carecen de estadificación adecuada.

La incidencia presenta un aumento a nivel global siendo reportados de 10 a 20 casos por cada millón de habitantes al año, teniendo especial relevancia su comportamiento lineal, que es proporcional a la edad del paciente pediátrico conformando así grupos de edades de entre 1-4 años, 5-9 años, 10-14 años, 15-19 años con un 4, 14, 22 y 25 % (57, 58, 59, 60) respectivamente; en México se estima la incidencia del LNH en 1.1 casos por cada 100, 000 habitantes.

Con respecto a Con respecto al subtipo; a nivel mundial es aceptado que la presentación más frecuente en la edad pediátrica, es el linfoma no Hodgkin de células B progenitoras. Mientras que en Estados Unidos y países en vías de desarrollo como el nuestro, es el Linfoma tipo Burkitt y el de células B difusas son los más reportados **(59)**.

2.2 Condiciones y/o patologías que muestran incremento en el riesgo de padecer LNH. El Síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome linfoproliferativo asociado a X, inmunodeficiencias congénitas, agammaglobulinemia ligada a sexo, enfermedad de Brutton y a ataxia telangiectasia. Esta última merece especial mención debido a que la exposición a radiaciones X o ionizantes ocasionan un aumento de las mutaciones que concluyen en un aumento en el riesgo de padecer desórdenes linfoproliferativos donde se encuentra inmerso el LNH. La raza se menciona también como factor de riesgo, obteniendo 9.1 casos en la raza blanca contra los 4.6 casos por millón en la raza

negra. El linfoma de Burkitt se ha encontrado un mayor asociación con el virus de Epstein Barr, el Linfoma MALT a *Helicobacter pylori* y el Sarcoma de Kaposi (virus herpes 6) (4, 6, 10, 11, 14)

Otras causas y factores asociados:

Las causas específicas del LNH aún se desconocen, pero se ha asociado a otros factores: **(56, 57, 59, 60)**.

2.2.1 Inmunosupresión e infección vírica

. Pacientes con Inmunosupresión, tales como los portadores de HIV, SIDA, con transplante de riñón o de médula ósea, tienen mayor riesgo de presentar linfoma, especialmente de células B.

. 95% de los LNH tipo Burkitt en África se ha asociado a Virus del Epstein Barr (EBV), ocasionando proliferación de células B, este virus ácido se ha implicado en la mayor parte de los linfomas derivados de estas células,.

2.2.2 Linfoma de Hodgkin

Pacientes que tuvieron enfermedad de Hodgkin tienen un mayor riesgo de presentar LNH, como resultado de la combinación del tratamiento con quimioterapia y radioterapia más el efecto inmunosupresor de la enfermedad.

2.2.3 Localización Geográfica

. En África Meridional hay una alta predisposición a presentar LB endémico secundario a una exposición al paludismo (con supresión celular T) y el virus del Epstein Barr.

Exposición a 4-deoxiforbol-éster a partir de la planta *Euphorbia turicalli* de manera indirecta en el consumo de leche de cabra.

2.2.4 Causas Genéticas.

Cada subtipo se caracteriza por alteraciones moleculares específicas, varias de estas translocaciones incluyen genes que codifican la síntesis de inmunoglobulinas o moléculas receptoras de células T,

La alteración molecular patognomónica para linfoma de células B y que se observa en el 80 % de los pacientes es; t(8:14)(q24, q32) el oncogén C-myc codifica un factor de transcripción que es importante en la iniciación de un ciclo celular de Ig de cadenas Kappa (t 2:8) (p11; q24) o la cadena ligera lambda (8;22) (q24; q11). En los tres casos, el resultado es la expresión aberrante de la proteína C-myc.

2.2.5 Exposición a Medicamentos

Difenilhidantoina aunque el riesgo se considera bajo dada la difusión del uso de este medicamento. (59, 60)

2.3 Presentación Clínica

La presentación clínica del LNH varia con respecto al tipo de Linfoma y las áreas que se encuentran involucradas, como común denominador los LNH son tumores de crecimiento extremadamente acelerado con diseminación linfática y sanguínea (58), en la población pediátrica, con excepción del linfoma no Hodgkin de células grandes; la presentación habitualmente es extraganglionar (59, 18, 21, 57); la historia clínica muestra progresión sintomática de 3 semanas de evolución como media (1,2,3,14,16), secundario a la adenomegalia y sitios obstruidos por esta, se menciona también mareos, diaforesis, dificultad respiratoria, hipertrofia amigdalina asimétrica, abdomen agudo obstructivo o subobstructivo, la hepatomegalia y esplenomegalia se relaciona con estadios avanzados de la enfermedad. (37, 38, 40, 41, 42)

La afección al sistema nervioso central (SNC) ocurre en el 6 % de los pacientes, con un índice más elevado en los linfomas de células tipo Burkitt hasta en un 8.8 % y es mas raro de encontrarse en los LNH de células B difusas (40, 41, 42), un numero pequeño de pacientes puede demostrar historial de síntomas B similares a los presentados en el Linfoma de Hodgkin (LH) compuestos por fiebre, perdida de peso, sudoraciones nocturnas.

Como el LNH se origina en cualquier sitio del sistema linfático, y en la infancia típicamente existe enfermedad extranodal , por tanto afecta abdomen (29%), cabeza y cuello (29%) o mediastino (26%), hay que recordar que los pacientes con codiagnóstico de VIH pueden presentar formas clínicas atípicas (10, 22, 52, 54, 58, 59, 60).

Debido a su diseminación hematógena, dos tercios de los niños y adolescentes con diagnostico establecido presentan enfermedad localmente avanzada o metástasis al momento del mismo. Los pacientes con afección al SNC presentan pleocitosis del líquido cefalorraquídeo o afección a pares craneales; la presencia de pancitopenia sugiere invasión a médula ósea.

La localización del tumor primario generalmente se relaciona con el diagnóstico histológico; los casos de linfoma de Burkitt se observan característicamente en la cabeza y cuello o abdomen(68).

El Burkitt endémico o africano se presenta con afección mandibular en el 50% de los casos y las presentaciones atípicas son atribuibles a la correlación con VIH. Los pacientes con presentación abdominal tienen mayor riesgo de presentar obstrucción abdominal y síndrome de lisis tumoral y la afección al SNC en el LNH a de células grandes es infrecuente

Es común que el debut clínico del LNH sea bajo una de las siguientes urgencias oncológicas. (61)

- 1.- Síndrome de lisis tumoral.
- 2.- Obstrucción intestinal.
- 3.- Síndromes compresivos (incluye síndrome de vena cava y mediastinales).
- 4.- Derrame pleural (linfoma linfoblástico). (63, 64)

En el paciente con alta sospecha de LNH, el abordaje para la toma de biopsia se debe efectuar de la manera menos invasiva posible, evitando la sedación profunda por aumento del riesgo de colapso de la vía respiratoria. Si el riesgo es muy elevado de colapso respiratorio se aconseja radioterapia local de emergencia que no afecta los ganglios periféricos los que se usarían para el diagnóstico (58).

Debido a su rápida evolución, al momento del diagnóstico el paciente puede presentar datos de disfunción en algún órgano, como pueden ser pulmones, corazón, hígado, riñones, dependiente de la forma del debut, que puede ir desde una masa mediastinal, hasta el síndrome de lisis tumoral ya mencionado como una de las urgencias oncológicas, los criterios para definir disfunción orgánica se distinguen de la siguiente manera:

Hipotensión inducida por sepsis

Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio

Diuresis < 0,5 ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos

Lesión pulmonar aguda con $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 250$ con ausencia de neumonía como foco de infección

Lesión pulmonar aguda con $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ por neumonía como foco de infección

Creatinina > 2,0 mg/dL (176,8 μ mol/L)

Bilirrubina > 2 mg/dL (34,2 μ mol/L)

Recuento de plaquetas < 100 000 μ L

Coagulopatía (razón internacional normalizada > 1.5)

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

la aparición de una disfunción orgánica compromete aun mas el débil estado compensatorio del paciente, por lo que la atención y manejo de soporte se vuelven vitales.

2.4 Características clínicas específicas de los subtipos de linfoma no hodgkin:

- *Linfoma de células tipo Burkitt*: puede presentarse con dolor abdominal y/o simulando cuadro de invaginación intestinal en edades no propias para la aparición de esta enfermedad (después de los 2 años) (57, 58, 59, 60), puede debutar también con un síndrome de lisis tumoral y el pico de incidencia predominante en varones es a los 6 años.

- Pendiente mas desarrollo.

- *LNH a de células B difusas*: tiene una presentación variable en el paciente pediátrico, se caracteriza por presentar mas sintomatología obstructiva, que generalmente afecta cuello, tórax por la presencia de tumoración mediastinal, es poco común el debut con síndrome de lisis tumoral y su incidencia aumenta con la edad.

- *LNH de células T*: su forma de presentación más común incluye adenopatías periféricas, dificultad respiratoria, síndrome de vena cava superior o mediastinal superior, mareos y es menos común en varones en cualquier edad de presentación, la edad media para realizar el diagnóstico se establece a los 12 años de edad. Usualmente se diagnostica como una leucemia linfoblástica aguda por la presencia de más de 25 % de blastos en la médula ósea (16, 17, 18).

- *Linfoma anaplásico de células grandes*: Se trata de un tipo de Linfoma de células T que presenta de manera típica linfadenopatias dolorosas con o sin afección en piel, la fiebre y los síntomas constitucionales son más frecuentes en este subtipo. La media de aparición ronda también alrededor de los 12 años de vida (44, 49, 54).

2.5 Presentación Bioquímica:

Se presentan alteraciones bioquímicas frecuentemente, sin embargo es necesario enfatizar que la presentación del LNH a puede acompañarse de una citología hemática normal.

- Anemia, leucopenia o trombocitopenia no explicada por otras causas, puede reflejar infiltración a médula ósea al momento del diagnóstico, hiperesplenismo por afección a dicho órgano o pérdida de hematíes a través del tracto gastrointestinal.
- Hiperuricemia: el LNH es una tumoración considerada de alta replicación, en especial el subtipo Burkitt y el linfoblástico pueden presentar además de hiperuricemia toda la estela sindromática del síndrome de lisis tumoral, la hiperuricemia puede presentarse aislada y es mas frecuente en pacientes con daño renal preexistente.
- Deshidrogenasa láctica (DHL): esta enzima es un marcador muy recurrente en enfermedades que presentan alta destrucción celular, aunque no muy específico, su sensibilidad aunada al espectro clínico es muy útil en el diagnóstico del LNH, su elevación 2 o 3 veces sobre sus límites normales está asociado a un pronóstico menos favorable (8,68).
- En el paciente con diagnóstico histopatológico de linfoma linfoblástico o linfoma tipo Burkitt que presenta más de 25% de células malignas en médula ósea se le asigna el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda; esta asignación arbitraria se acepta se acepta como una medida de la carga tumoral y es útil al comparar la eficacia de los tratamientos (14, 58, 59).

Diagnósticos diferenciales

El abordaje completo de los diferentes diagnósticos diferenciales escapa al alcance de nuestra investigación por lo que se sugiere complementar cada área determinada, es importante el enfoque con el que se aborda la sospecha de neoplasia linfoproliferativa que Dentro del abordaje diagnóstico, debe incluir causas benignas como las infecciosas, inflamatorias y otros tipos de linfomas y patologías malignas, se incluye dentro de los diferenciales benignos; cuadros clínicos de abdomen agudo como apendicitis, Invaginación intestinal no relacionada con malignidad, hiperplasia de nódulos linfáticos infecciosa y no infecciosa. En las infecciosas debemos diferenciar de toxoplasmosis, infecciones por micobacterias, infecciones por virus Epstein Bar, lupus eritematoso sistémico. Dentro de las causas malignas se está obligado descartar Linfoma de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, sarcomas de tejidos blandos, por mencionar los más comunes.

Y no olvidar las causas no patológicas que son necesarias de mencionar como timo normal el cual su tamaño máximo se presenta a los 10 años de edad.

2.6 ABORDAJE DIAGNOSTICO.

El manejo de los pacientes pediátricos con LNH incluye la valoración inicial para determinar si debuta o no con una emergencia oncológica que ameriten medidas urgentes de tratamiento como la hemodiálisis, ventilación mecánica, intervención quirúrgica, el sostén inicial en el manejo es prioritario. Posterior al episodio crítico o al no encontrarse en este la determinación de la extensión y los sitios de la enfermedad son la base para determinar el tratamiento y el pronóstico de curación una vez establecido el diagnóstico.

Debido a la velocidad de crecimiento de los LNH, la premura y la exactitud para realizar el diagnóstico son esenciales. Si la condición clínica del paciente no es estable se puede establecer por métodos menos invasivos como biopsia de ganglio periférico, aspirado del derrame pleural, punción por aguja fina, punción lumbar y aspirado medular.

El subtipo histológico es la *característica principal* para determinar la terapia, no obstante el análisis morfológico se apoya también en el inmunofenotipo obtenido por citometría de flujo y la determinación de defectos genéticos por cariotipo o técnicas de biología molecular.

El abordaje se complementa con hemograma completo con recuento plaquetario, química sanguínea para evaluar la función renal, pruebas de funcionalidad hepática, electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro, fósforo, calcio, magnesio) y ácido úrico.

También son necesarios la gammagrafía ósea con tecnecio o galio, aspirados y biopsias bilaterales, radiografías de tórax, ultrasonido abdominal, citología de líquido cefalorraquídeo, tomografía computada de cabeza, cuello, tórax, abdomen, dependiendo del sitio primario.

La laparotomía no está indicada para el estadiaje y solo se efectúa en las presentaciones abdominales que debutan con obstrucción abdominal o si la resección completa es posible.

- El diagnóstico final se establece con la evaluación en patología clínica de una muestra del tejido afectado más evidente, que usualmente corresponde a una tumoración abdominal; el crecimiento de regiones ganglionares en cabeza y cuello es algo también frecuente (22, 25, 26), otras áreas menos comunes son hueso, piel, médula ósea, sistema nervioso central y testículos en ese orden de aparición.
- La identificación del subtipo requiere de histología, inmunofenotipo y estudio genético.

2.7 CLASIFICACION HISTOPATOLÓGICA.

La histología de los LNH a generalmente cae en una de las tres categorías. A lo largo del tiempo se han utilizado diferentes clasificaciones para ordenar las categorías histológicas. Se incluyen entre éstas el sistema Rappaport, Lukes-Collins, sistema de Kiel y la formulación del Working Formulation (16, 58, 59, 60), sin embargo actualmente la última revisión de la clasificación europea-americana de neoplasias linfomatosas (REAL) ha ganado aceptación como el sistema preferido para clasificar los LNH.

La clasificación REAL actualmente es la base del último consenso promovido por la OMS en su libro de patología y genética de los tumores hematopoyéticos y de tejido linfoide y se categoriza de la siguiente manera:

2.7.1 Linfoma de células pequeñas no hendidas o linfoma tipo Burkitt.

Descrito en 1958 por el cirujano inglés Denis Burkitt, como un tumor de crecimiento rápido en la mandíbula de los niños de Uganda; reconocido posteriormente como de origen maligno (58).

El linfoma de Burkitt es un tumor de linaje B difuso, cuyas células generalmente expresan inmunoglobulinas monoclonales de superficie tipo IgM en el 90 % de los casos, asociadas tanto con cadenas ligeras kappa y lambda (58, 60) así como positividad para antígenos de superficie CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a y negatividad de la deoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) (56, 57, 58, 59, 60).

Las características microscópicas se describen como mantos de células linfoides monomórficas y se observa generalmente más de dos nucleolos prominentes, núcleo redondo, con cromatina abierta y citoplasma escaso e intensamente basófilos con vacuolas de lípidos.

Ocasionalmente se observa la presencia de células con 2 a 5 nucleolos o un solo nucleolo. El núcleo es redondo u oval con cromatina nuclear de modelo fenestrado. Si estas células se observan de forma muy frecuentes los patólogos, lo clasificarán como un <<Burkitt like lymphoma>> o tipo Burkitt (BLL), las cuales tiñen de manera característica con metilpironina debido al alto contenido de ácido ribonucleico (RNA) además de vacuolas de contenido lípido.

La apariencia de <<cielo estrellado>> se debe al patrón derivado de los macrófagos benignos que han fagocitado células tumorales apoptóticas, no es un patrón patognomónico del BLL y se puede observar en otros tumores de crecimiento acelerado.

A manera general la distinción entre el linfoma de Burkitt (LB) y el BLL es que mientras el LB presenta células de tamaño y formas regulares, el BLL tiene células pleomórficas, unas idénticas al LNH de células grandes y otras de apariencia intermedia.

El linfoma de Burkitt puede presentar afectación selectiva de folículos germinales, sobre todo en aquellos ganglios que drenan directamente al sitio tumoral. (57).

Dentro de los criterios de la OMS para clasificación de linfomas, se señala que casi el 100% de estas células debe expresar los marcadores Ki67 o bien M1B1. En edad pediátrica estos tumores son muy sensibles a quimioterapia.

2.7.2 Linfoma no Hodgkin de células grandes.

Los LNH a de células grandes son un grupo heterogéneo de tumores que pueden tener un inmunofenotipo de linaje T o B o intermedio. En la niñez estos inmunofenotipos ocurren proporcionalmente similares, en contraste del adulto que presenta un 80% de linaje B. El 30% se clasifican como anaplásico y estos expresan CD30, son de linaje T y tienen translocación t(2:5) (29, 30, 31, 58).

2.7.3 Linfoma B de células grandes (LBCG)

LBCG es una mezcla heterogénea de tumores y se conoce poco de la genética de estos tumores en la edad pediátrica. Se caracterizan por tener células con un núcleo mas grande que el de los macrófagos además, en general poseen un citoplasma basófilo, pero un poco mas variado en su basofilia que en el linfoma de Burkitt, el núcleo es vesicular con nucleolos prominentes. El grado de apariencia de estas células es variable y la mayoría involucra una mezcla que semejan los centroblastos o inmunoblastos. Por un lado aquellos con un fenotipo de células grandes germinales foliculares (centroblastos) y por otro aquellos que asemejan linfocitos transformados (inmunoblastos), en general estas diferencias son difíciles de realizar durante el examen morfológico sin embargo relacionado con la expresión genética de los mismos sugiere que quizá halla dos tipos de linfomas difusos de células B. (29, 30, 31, 58).

Aproximadamente en un 5-10% de los pacientes, tienen una translocación t(8:14) o una variante de esta (29, 30, 31, 58).

Este tipo de linfomas expresan antígenos relacionados a células B que incluyen CD19, CD20, CD22, CD38 y CD39a. El marcador CD10 que es común para LLA puede ser expresado ocasionalmente pero no así la TdT, la IG puede estar ausente en un tercio de estos linfomas y por lo general ausente en el linfoma difuso de células B grandes del mediastino. (29, 30, 31, 58).

El linfoma de células B grandes casi nunca se relaciona con el virus del Epstein Barr, excepto cuando éste se presenta junto a un paciente con VIH con una relación descrita hasta en un 50%. (29, 30, 31, 58).

En edad pediátrica pareciera que la mayoría de LBCG tendrá una translocación, ya que el linfoma de Burkitt es el linfoma B predominante.

2.7.4 Linfoma anaplasico de células grandes (LACG).

Es un tumor con identidad recientemente establecida (ref. sierra), previamente diagnosticado como histiocitosis, sarcoma, carcinoma o melanoma. Morfológicamente el LACG se caracteriza por células grandes, anaplásico, pleomórficas, citoplasma abundante, núcleos lobulados o en herradura, nucleolos prominentes, múltiples y con invasión sinusoidal (59). Algunas de estas células pueden semejar las células de Reed-Sternberg (12, 54). Las células tienden a ser cohesivas y preferentemente afectan porciones de los senos de los ganglios linfáticos.

Es importante destacar que el limite diagnostico por histología entre el linfoma de Hodgkin en la variedad predominio linfocitico y el linfoma de células grandes anaplásico es realmente estrecho. (69,69)

la translocación t(2:5)(p23;q35) asociada al LACG fusiona parte del gen NPM en el cromosoma 5q35 en una porción del gen del receptor de tirosin-quinasa ALK en el cromosoma 2p23, lo que resulta en una proteína quimérica única conocida como NPM-ALK, son CD30 positivos. Se ha reportado la presencia de anticuerpos específicos para la quinasa ALK y ausencia de esta molécula en las células linfoides normales, por tanto significa que una reacción inmunohistoquímica positiva para la proteína ALK es específica para la translocación t(2:5). (12, 58)

2.7.5 Linfoma linfoblástico (LL).

Los linfomas linfoblásticos son indistinguibles histológica y citológicamente de los linfoblastos de la LLA. Aproximadamente el 95% de los LL se deriva de células T inmaduras, el resto tiene inmunofenotipo B.

La morfología revela linfoblastos pequeños, núcleos redondos, nucleolos escasos y un citoplasma basófilo escaso. En la gran mayoría se detecta la presencia de la enzima TdT (95%), la cual se puede demostrar con tinciones inmunohistoquímica siendo esta una herramienta valiosa para demostrar la malignidad derivada de precursores de linfocitos.

La presencia del TdT no es diagnóstica de una malignidad linfoide (69).

2.8 ESTADIFICACIÓN:

Los sistemas de estadificación para el LNH fueron diseñados con el propósito de identificar las categorías pronósticas en las cuales ubicar al paciente. Las características más importantes para determinar el pronóstico de curación en los LNH pediátricos son:

- Subtipo histológico.
- Extensión tumoral.
- Carga tumoral.
- Tipo de tratamiento a aplicar.
- Respuesta al tratamiento.

La evaluación completa del paciente con sospecha alta de Linfoma no Hodgkin es obligatoria previo al inicio del tratamiento. El objetivo es la evaluación de la extensión de la enfermedad, que determina el estado clínico de la patología y este a su vez el pronóstico.

Los estudios de estadificación rutinarios incluye:

- TAC simple y contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, de ser posible con emisión de positrones.
- Biopsia bilateral de médula ósea.
- Aspirado de médula ósea.
- Punción lumbar.

Para la estadificación del Linfoma no Hodgkin , se usa la escala de Murphy Modificada: (1, 2, 3).

Estadio I: tumoración única nodal o extranodal, se excluye mediastino y abdomen.

Estadio II:

- Tumoración única mas nódulos linfáticos regionales.
- Dos tumoraciones extranodales sobre el mismo lado del diafragma con o sin nódulos linfáticos regionales.
- Tumor gastrointestinal con resección completa del mismo con o sin nódulos mesentéricos.

Estadio III:

- Tumor primario intratorácico, incluye mediastino, pleura, timo.
- Dos tumoraciones únicas en ambos lados del diafragma.

- Enfermedad primaria abdominal extendida.
- Dos tumoraciones extranodales en ambos lados del diafragma.
- Cualquier tumoración paraespinal o epidural.

Estadio IV: Cualquiera de los anteriores que incluya médula ósea, sistema nervioso central o ambos.

2.9 Tratamiento y pronóstico:

El manejo óptimo del paciente con diagnóstico de LNH se decide después de la evaluación multidisciplinaria y cada protocolo se personaliza según la idiosincrasia del paciente. La base del tratamiento para el Linfoma no Hodgkin es derivada de las estrategias de tratamiento de las Leucemias linfoblásticas agudas.

La mayoría de los pacientes generalmente tienen un buen pronóstico con respecto al manejo hace 40 años, actualmente la sobrevida a 5 años en general , se calcula superior al 85%.

Los resultados son excelentes en pacientes en estadio I Y II con una supervivencia a 5 años superior al 90% (37, 60) independientemente de la histología, para los estadios III Y IV la supervivencia se estima entre 80 y 90 % (44).

El factor limitante más importante en el tratamiento es la toxicidad aguda mediada por la quimioterapia (49). La mielosupresión es la limitante mas frecuente en el tratamiento. (54). Y la neutropenia secundaria es el factor que mas pone en riesgo la vida del paciente. (60, 61) La disfunción de las células T y NK a asociada la mielosupresión aumenta la susceptibilidad de infecciones por varicela y herpes zoster.

2.9.1 Tratamiento para tipos específicos de linfomas:

Linfoma linfoblástico: El tratamiento de elección se encuentra basado en protocolo de manejo para las LLA, abordadas en estadios tempranos la sobrevida supera el 90 %, el rol de cirugía oncológica en estos casos se encuentra limitada a la toma de biopsia para establecer el diagnóstico, la radioterapia se utiliza únicamente en paciente con afección al sistema nervioso central, al infiltración a testículos no requiere radioterapia.

- NHL- BFM - 90: se basa en un régimen de 8 dosis de inducción seguida de consolidación y mantenimiento con altas dosis de metotrexate con duración de dos años, pacientes con estadios III y IV también pueden recibir radioterapia craneal profiláctica la sobrevida a 5 años en este protocolo fue de 90%.

- St. Jude NHL 13: incluyó a 44 pacientes en estadios III Y IV y manejó un régimen similar al manejado en el tratamiento intensivo de las LLA obteniendo una sobrevida estimada a 4.5 años superior al 90 %.
- COG-A5971 incluyó a 60 niños en estadios I y IIA de los cuales 75% eran de células B con esquema de tratamiento para LLA sin radioterapia con un seguimiento a 5.9 años con una sobrevida de 96%, para los pacientes en estadios III y IV con infiltración a SNC tuvieron una sobrevida libre de enfermedad del 81 % con manejo profiláctico para la infiltración con terapia intratecal con una incidencia en recaída a SNC del 1.2% a 5 años.

FACTORES DE PRONÓSTICO NEGATIVO EN LNH:

Los factores de pronóstico sombrío en los que todas las revisiones coinciden son: El estadio al diagnóstico, siendo la de peor pronóstico el estadio IV, también se encuentra relación significativa con mal pronóstico la DHL igual o mayor a 500 U/L igualmente al momento del diagnóstico, así como la afección a piel.

III.- Planteamiento del Problema:

El linfoma no Hodgkin en edades pediátricas representa, en general la quinta neoplasia mas común, que se traduce entre un 7-10% de todos los canceres, con la incidencia anual mas baja de 1 en un millón de habitantes en Reino Unido y la mas elevada presentada en África hasta 91.1 habitantes en un millón. (55, 56, 57, 58, 60) El programa Surveillance Epidemiology End Results Program (SEER) reporta una incidencia anual promedio en menores de 20 años de 1:1,000,000, en el Reino Unido se reporta una incidencia de 6.1:1,000,000, en Nigeria es de 91.1:1,000,000, La distribución en Latinoamérica muestra un patrón similar, Brasil reporta una incidencia de 7% hasta 1999 y América Central un 7.7% en ese mismo periodo de tiempo. México por su parte refiere una incidencia del 9% ocupando el segundo lugar de todas las neoplasias. En Chiapas aun no se cuenta con reportes estadísticos de esta neoplasia. (4, 6, 57)

El hospital de Especialidades Pediátricas (HEP) al ser una institución de tercer nivel de atención, cuenta con un total de 2300 egresos/anuales de los cuales el 55% de ellos tienen el dx de base una entidad hemato-oncológica, con un promedio de 8 a 10 niños con dx nuevo de esta índole por mes. Sabemos que las neoplasias en general ocupa el primer lugar de mortalidad en nuestra institución, pero carecemos de datos precisos puedan responder a nuestra pregunta de investigación ¿Cuál es el % de la mortalidad del linfoma no Hodgkin y que características especificas tenían dichos pacientes que se hayan relacionado con su deceso?

El contestar esta interrogante podrá permitirnos realizar intervenciones oportunas que puedan advertir y, en el mejor de los casos disminuir dichas cifras de mortalidad en esta enfermedad en el ámbito pediátrico.

IV. Justificación:

Hasta la década de los 70's la tasa de curación en niños con LNH era del 10-30% con respuesta limitada a la radioterapia. Con la aparición de la biología molecular y genética se ha logrado protocolos modernos de quimioterapia, permitiendo una sobrevivencia del 75% o mayor.

González-Miranda en su estudio *Cáncer en niños de Chiapas*. En el 2011 Encontró que Chiapas tiene la incidencia más alta de los cinco estados de registro de derechohabientes del IMSS, presentando 10% de LNH del total de los tumores identificados. En este mismo estudio encontró la incidencia más alta de retinoblastoma y tumores de células germinales. En este estado se registraron 209 casos y también se encontró el patrón americano/europeo de neoplasias, en primer lugar leucemias (32.1 %), en segundo lugar tumores del sistema nervioso central (18.2 %), y en tercer lugar linfomas (10.0 %), y linfomas los principales estadios de identificación fue en el III y IV.

Conocer los factores propios de la población del Hospital de especialidades pediátricas que se asocian principalmente a la mortalidad en el Linfoma No Hodgkin e identificar las disfunciones orgánicas presentes al momento del diagnóstico, el tipo y subtipo de LNH asociado a la tasa de mortalidad favorecerán para la intervención oportuna en el manejo de estos pacientes.

VI. Hipótesis:

El tiempo de evolución al diagnóstico el factor más relacionados con la mortalidad de los pacientes con Linfoma No Hodgkin en el HEP.

VII. Objetivos

7.1 General:

Categorizar los factores asociados a mortalidad de los pacientes con Linfoma No Hodgkin en el hospital de especialidades Pediátricas en el periodo 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015.

7.2 Específicos:

7.2.1 Establecer las causas más frecuentes de hospitalización en el paciente con Linfoma No Hodgkin en el hospital de especialidades Pediátricas

- 7.2.2 Determinar el subtipo de linfoma no Hodgkin mas común en el HEP.
- 7.2.3 Enumerar el estadio más frecuente al momento del diagnostico en los pacientes con LNH
- 7.2.4 Distinguir cual es la zona el estado con mayor número de pacientes tratados en el HEP con diagnostico de LNH.
- 7.2.5 Relacionar la disfunción orgánica más frecuente al momento del diagnostico en el paciente con Linfoma No Hodgkin.

VIII. Metodología de la investigación.

8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, transversal, observacional, Descriptivo.

8.2 DESCRIPCION DEL AREA DE ESTUDIO

El hospital de Especialidades Pediátricas es un hospital de referencia estatal y de los estados circunvecinos, localizado en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez Chiapas (capital del Estado) ubicado en la esquina del Boulevard SS Juan Pablo II y Lic. Pariente Algarín sin número, que cuenta con 90 camas censables, Esta institución cuenta con el servicio de oncología constituido por 4 médicas oncólogas pediatras, quienes cubren el servicio de hospitalización, consulta externa, procedimientos e interconsultas, otorgando el 55% del total de la consulta total en esta unidad. Se apoyan con los servicios de estudios de imagen y de diagnostico paraclínicos; como estudios bioquímicos generales y bioquímicos específicos dentro de los que encontramos a citometría de flujo, inmunohistoquímica y cariotipo. Estudios de medicina nuclear como gammagrafía con diferentes marcadores como Tecnecio 99, MIBI, Talio, Galio así como patología clínica.

8.3 POBLACION : Se estudiara el universo total de pacientes que es de 63 con el dx de LNH y que se encuentren ingresados en el sistema SIGHO.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO

8.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluirán a todos los pacientes con el dx de LNH que hayan ingresado a este hospital en el periodo comprendido del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015

8.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluirán a pacientes que no estén siendo tratados por el servicio de oncología

8.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN; a todos aquellos pacientes con expedientes y /o datos incompletos.

Variable	Código	Definición Conceptual	Definición Operacional	Valor
Sexo	sex	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes.	Independiente, nominal y dicotómica. Cualitativa/	F M
Lugar de Origen	LO	Patria, país, estado, comunidad donde alguien ha nacido o donde tuvo principio su familia, o de donde algo proviene.	Independiente cualitativa y ordinal.	** 15 regiones económicas de Chiapas
Causa de hospitalización	CH	Razón por la cual un individuo es susceptible de recibir internamiento en una unidad hospitalaria.	Independiente cualitativa y ordinal.	Neutropenia diarrea dolor abdominal neumonía
Urgencia oncología al diagnóstico.	UO	Son urgencias oncológicas las entidades clínicas directamente relacionadas con la enfermedad base que, de no ser atendidas presentan un alto riesgo de mortalidad.	Independiente cualitativa y ordinal.	-Síndrome de lisis tumoral. -Obstrucción intestinal. -Síndromes compresivos (incluye síndrome de vena cava y mediastinales) . - Derrame pleural (linfoma

				linfoblástico).
Edad	Ed	Tiempo transcurrido desde su nacimiento en años	Independiente, ordinal y politémica. cuantitativa	1-5 6-10 11-15 16-18 años

8.4 VARIABLES

Variable	Código	Definición Conceptual	Definición Operacional	Valor
Tiempo de evolución del cuadro clínico.	TEV	Descripción del primer síntoma identificado por los familiares al momento de ingreso a esta unidad.	Dependiente, Continuas cuantitativas	Días
Días de estancia hospitalaria en el primer internamiento.	DEH	Numero de días que el paciente se encontró en la unidad desde el primer día de internamiento hasta el alta del mismo.	Dependiente, Continuas cuantitativas	Días
Numero de internamientos totales.	NI	Cantidad de veces que un paciente ha requerido de internamiento en unidad hospitalaria expresada en numero de eventos.	Dependiente, Continuas cuantitativas	Numero
Días totales de estancia hospitalaria.	DEH	Cantidad de días que un paciente concluye en una unidad hospitalaria desde el primer internamiento hasta el día de hoy.	Dependiente, Continuas cuantitativas	Días
Disfunción orgánica al ingreso.	DO	Datos bioquímicos o imagenológicos de alteración en la función de un órgano específico.	Dependiente, Continuas cualitativas	Daño renal Daño hepático
Desarrollo de disfunción orgánica.	DDO	Presencia de datos bioquímicos, imagenológicos de alteración de la función de un órgano específico que previamente se encontraban negativos.	Dependiente. Continua. Cuantitativa.	Si No
Necesidad de terapia sustitutiva renal, pulmonar, gastrointestinal.	NTS	Uso de tecnología biomédica para emular la función de un órgano específico de manera temporal o permanente.	Dependiente, Continuas cuantitativas	VM. Diálisis. Aminas. Anticonvulsivos. Sedación.

Estadio del LNH al diagnóstico.	ELNH	Grado, según sitios de afección en la que se encuentra un paciente con linfoma no Hodgkin según la clasificación de Murphy modificada.	Independiente . Cualitativa, ordinal	I II III IV
Morbilidades asociadas.	MA	Enfermedades con diagnósticos definitivos agregadas al diagnóstico principal de LNH.	Independiente Cuantitativa	Infecciones virales. Otros tumores. Enf. GI.
Causa de muerte	CM	Causa de la imposibilidad orgánica para mantener la homeostasis.	Cualitativa / Dependiente	Entidad nosológica
Mortalidad	M	Número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa	Independiente . Cualitativa ordinal	
Tipo de LNH	TLNH	Tipo histopatológico al cual corresponde el tipo de linfoma diagnosticado en un paciente según el servicio de patología clínica.	Independiente . Cualitativa ordinal	linfoma tipo Burkitt. Linfoma no Hodgkin de células grandes. Linfoma B de células grandes (LBCG) Linfoma anaplásico de células grandes (LACG). Linfoma linfoblástico (LL).

****15 REGIONES DE CHIAPAS**

1 Región I – Metropolitana; 4 Municipios: Tuxtla Gutiérrez, Chiapa de Corzo, Suchiapa y Berriozabal

2 Región II - Valles Zoque: 4 Municipios Cintalapa, Jiquipilas, Ocozocoautla de Espinosa y Belisario Domínguez

3 Región III – Mezcalapa; 9 Municipios : Copainalá, Chicoasen, Coapilla, Francisco León, Ocoatepec, Osumacinta, San Fernando, Tecpatán, Mezcalapa

4 Región IV - De los Llanos: 8 Municipios : Venustiano Carranza, Acala, Chiapilla, Nicolás Ruiz, San Lucas, Socoltenango , Totolapa Y Emiliano Zapata

5 Región V - Altos Tsotsil-Tzeltal: 17 Municipios : San Cristóbal de Las Casas, Aldama, Amatenango del Valle, Chalchihuitán, San Juan Chamela, Chanal, Chenalhó, Huixtán, Larráinzar, Mitontic, Oxchuc, Pantelhó, Teopisca, San Juan Cancuc, Santiago El Pinar, Tenejapa, Zinacantan

6 Región VI - La Frailesca 6 Municipios: Villaflores, Ángel Albino Corzo, La Concordia, Montecristo de Guerrero, Villa Corzo y El Parral.

7 Región VII - De los Bosques: 13 Municipios : El Bosque, Bochil, Huitiupán, Ixtapa, Jitotol, Pantepec, Pueblo Nuevo Solistahuacán, Rayón, San Andrés Duraznal, Simojovel, Soyaló, Tapalapa y Tapilula.

8 Región VIII – Norte 11 Municipios; Pichucalco, Amatlán, Chapultenango, Ixhuitán, Ixtacomitán, Ixtapangajoyá, Juaréz, Ostucacán, Reforma, Solosuchiapa, Sunuapa.

9 Región IX - Istmo-Costa 4 Municipios; Tonalá, Arriaga, Mapastepec, Pijijiapan. **10**

Región X – Soconusco: 15 Municipios: Tapachula, Acacoyagua, Acapetahua, Cacahoatán, Escuintla, Frontera Hidalgo, Huehuetán, Huixtla, Mazatán, Metapa, Suchiate, Tuxtla Chico, Tuzantán, Unión Juárez, Villa Comaltitlán.

11 Región XI - Sierra Mariscal: 10 Municipios Motozintla, Frontera Comalapa, Amatenango de la Frontera, Bejucal de Ocampo, Bella Vista, Chicomuselo, El Porvenir, La Grandeza, Mazapa de Madero , Siltepec.

12 Región XII - Selva Lacandona 2 Municipios: Altamirano y Ocosingo.

13 Región XIII – Maya: 5 Municipios : Benemérito de las Américas. Catazajá, La Libertad, Marqués de Comillas y Palenque.

14 Región XIV - Tulijá Tzeltal Chol, 7 Municipios : Yajalón, Chilón. Sabanilla, Sitalá, Tila, Tumbalá, Salto de Agua.

15 Región XV - Meseta Comiteca Tojolaba: 7 Municipios Comitán de Domínguez, La Independencia, Las Margaritas, La Trinitaria, Tzimol, Las Rosas y Maravilla Tenejapa,

8.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizará una base de datos en Excel en donde se registrará información de las variables, tal como número expediente, edad, sexo, días de estancia hospitalaria, disfunciones orgánicas, necesidad de terapia sustitutiva, etapificación, mortalidad.

La recolección de la información se abordó en dos etapas; previo a ello, se visitó a las autoridades del Hospital de especialidades pediátricas, para que mediante un documento formal se le diera a conocer los objetivos de la investigación.

En la primera etapa se revisaron los expedientes clínicos de las 15 defunciones con el diagnóstico de Linfoma No Hodking y las variables se recolectaron mediante el uso de una hoja de recolección de datos.

En la segunda etapa se vaciaron los datos recolectados en una base de datos del sistema SPSS y se procedió a la elaboración de cuadros concentradores de información.

8.6 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

- Censo del servicio de Oncología.
- Sistema SIGHO. Expediente clínico.

Para el análisis de la información usaremos el software analítico SPSS versión 2.1

8.7 ANALISIS ESTADISTICO

Se hará análisis Univariado y bivariado, Descriptivo.

De la base de datos construida para la obtención de la información se exportaron los datos al sistema SPSS y se procedió a la elaboración de gráficas y tablas y prueba de hipótesis de t de student.

IX. ASPECTOS ETICOS

La realización del presente estudio se llevó a cabo la explicación hacia la dirección del Hospital de especialidades pediátricas que incluyo el motivo del presente estudio, se le solicito por escrito su concientización y que los datos obtenidos fuera del expediente clínico y de este mismo solo serán utilizados con fines confidenciales y de investigación clínica de las enfermedades.

El presente trabajo se respetaron las normas éticas y de seguridad del paciente como se encuentra dispuesto en la Ley General De Salud, las Normas Internaciones De Investigación y la Declaración de Helsinki para investigación biomédica 2013.

X. RESULTADOS

Grafico 1.



Tabla 1:

Mortalidad		
	Frecuencia	Porcentaje
Si	15	23.8
No	48	76.2

Grafico 2

Sexo asociado a mortalidad.

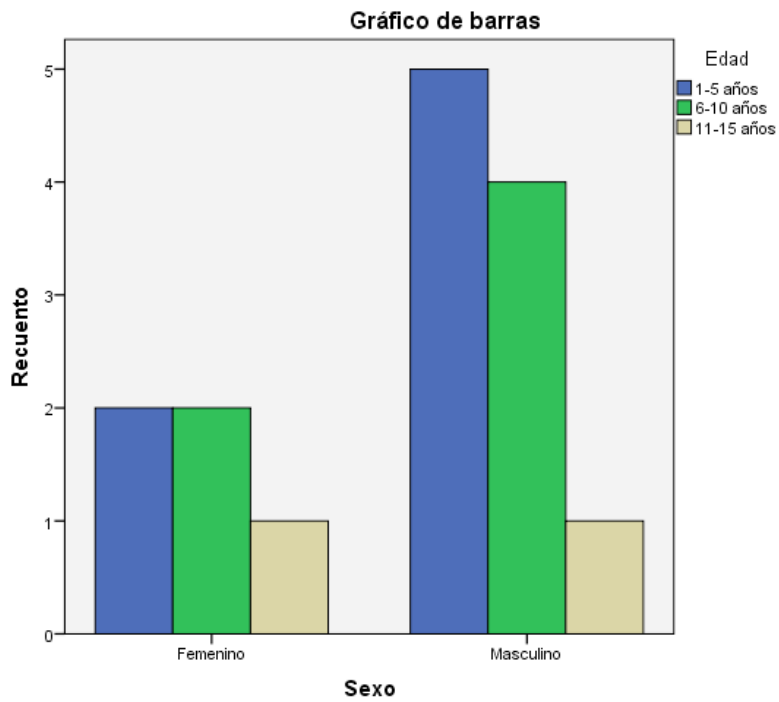


Tabla 3: Causa de hospitalización:

Causa de hospitalización		
	Frecuencia	Porcentaje
Tumor en Cara	5	33.3
Tumor en Cervical	1	6.7
Tumor Abdominal	4	26.7
Tumor Inguinal	1	6.7
Tumor mediastinal	4	26.7
Total	15	100.0

Tabla 4: Muertos respecto a cada tipo de linfoma.

Tipo de linfoma	Frecuencia	Porcentaje
Linfoma tipo Burkitt	6	40.0
Celulas B Difusas	5	33.3
Celulas T	3	20.0
No tipificado	1	6.7
Total	15	100.0

Gráfico No. 2 Edad mas frecuente de mortalidad en todos los tipos de linfoma.

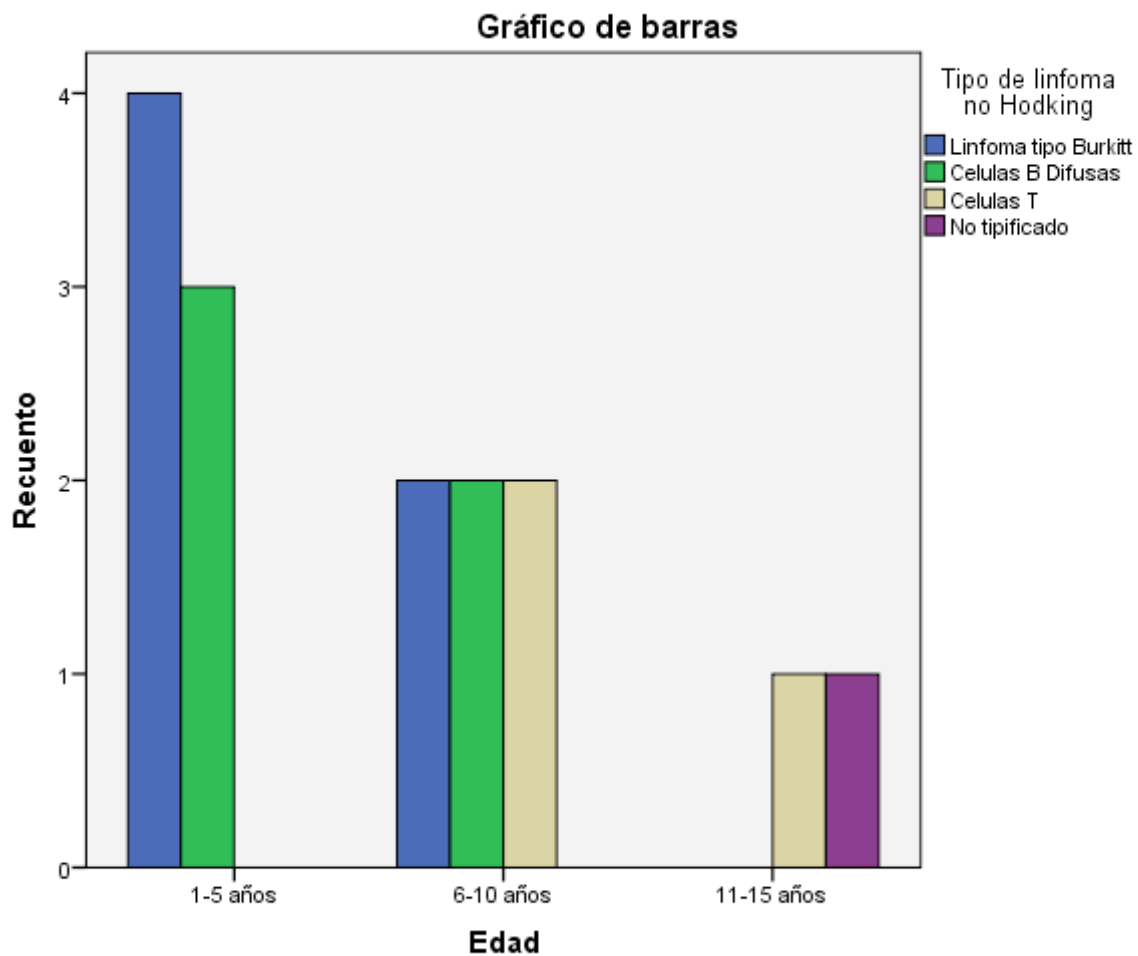


Tabla 5. Estadio al diagnóstico.

	Frecuencia	Porcentaje
III	8	53.3
IV	7	46.7
Total	15	100.0

Gráfico No. 3 Estadio al diagnostico mas relacionado a mortalidad.

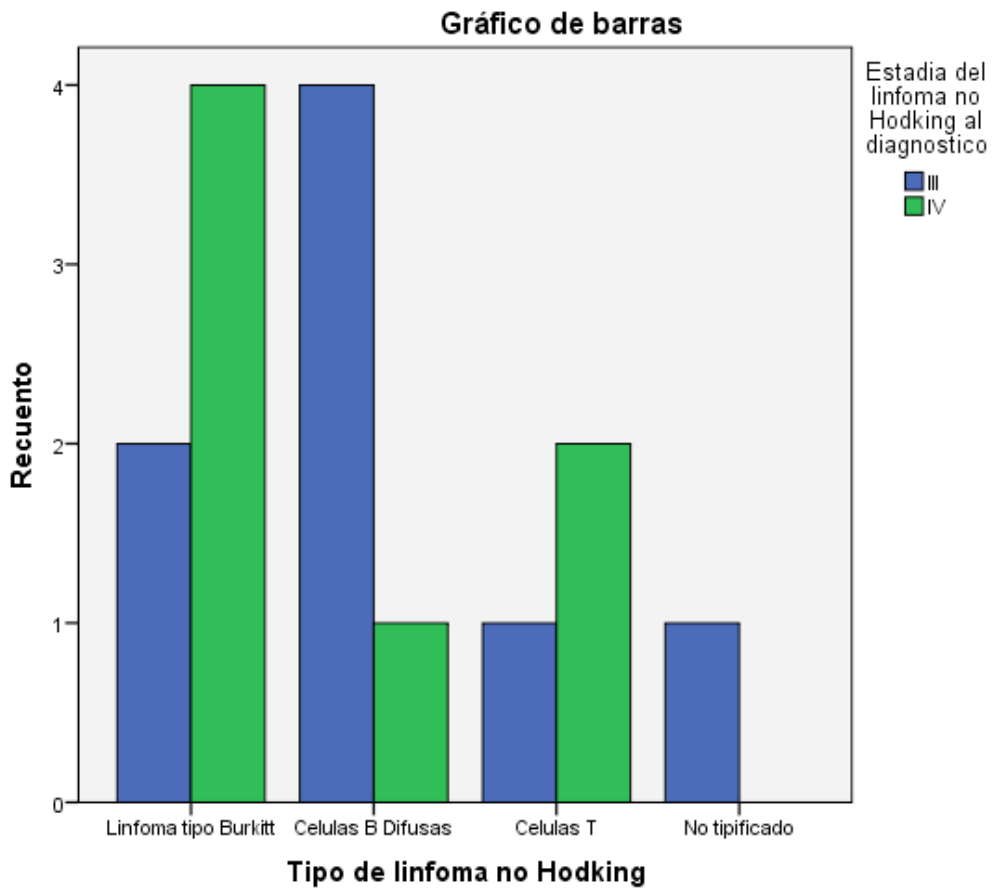


Tabla No. 6

Tiempo de evolución del cuadro clínico

	Frecuencia	Porcentaje
Menos de 1 mes	7	46.7
1-3 meses	5	33.3
Más de 3 meses	3	20.0
Total	15	100.0

Grafica No. 4 Lugar de Origen.

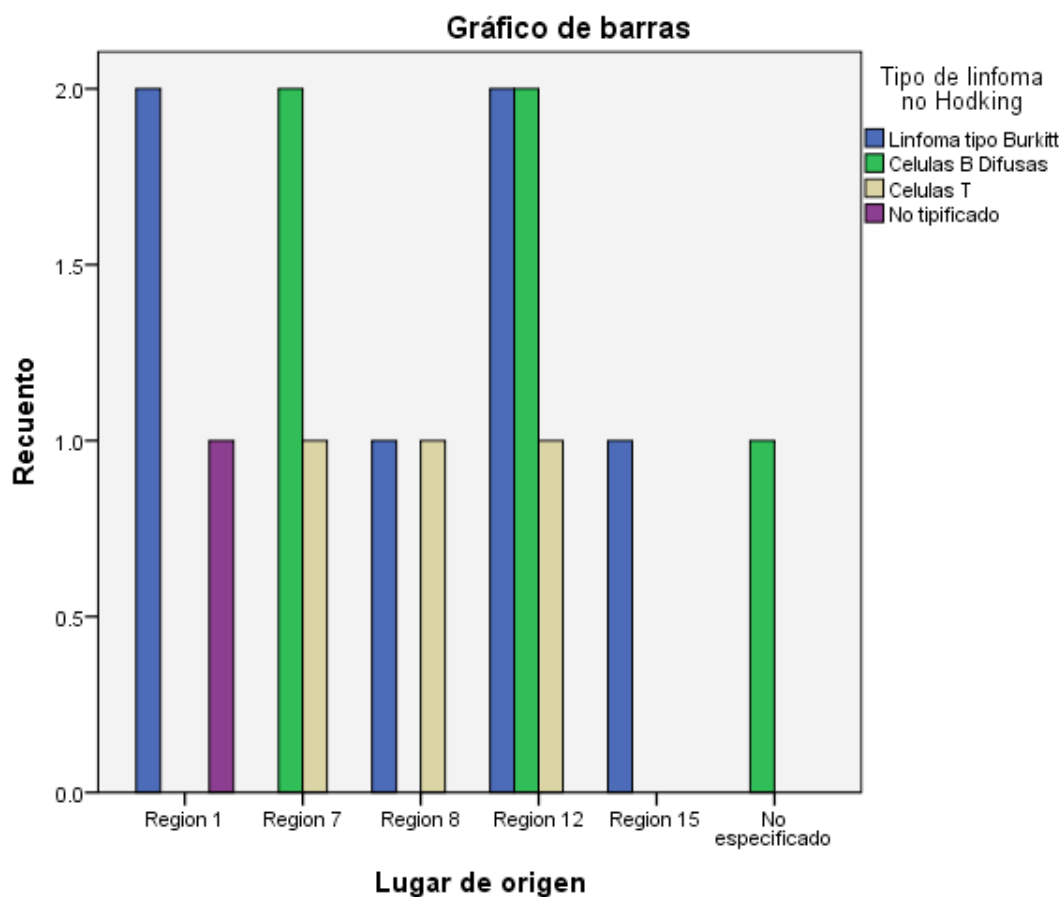


Grafico No. 4 Uso de terapia sustiva.

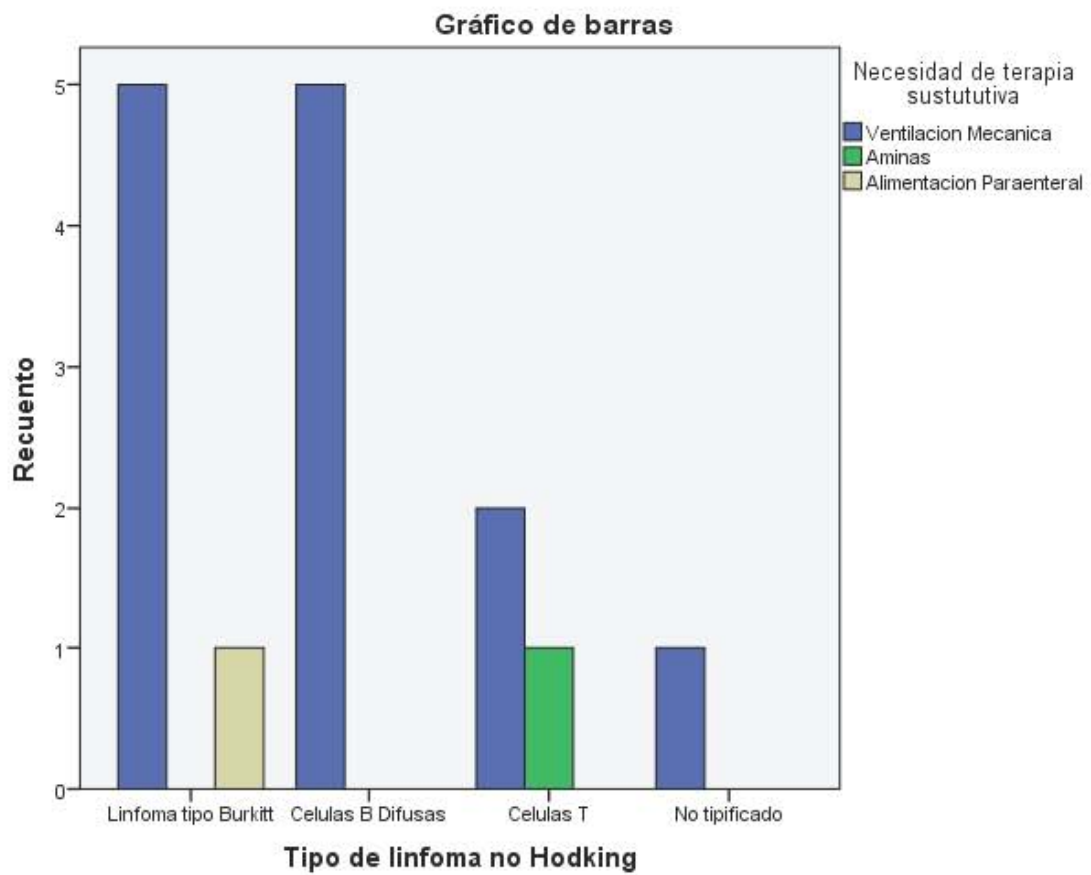


Tabla 7: Disfunción Organica.

Disfunción orgánica al ingreso

	Frecuencia	Porcentaje
Si	9	60.0
No	6	40.0
Total	15	100.0

Desarrollo de disfunción orgánica

	Frecuencia	Porcentaje
Si	15	100.0

Tabla 8 Urgencias Oncológicas al diagnóstico.

Urgencia oncológica al diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Síndrome de lisis tumoral	5	33.3	33.3	33.3
Síndromes compresivos	3	20.0	20.0	53.3
Ninguna	7	46.7	46.7	100.0
Total	15	100.0	100.0	

Tabla 9. Comorbilidades Asociadas.

Comorbilidades asociadas

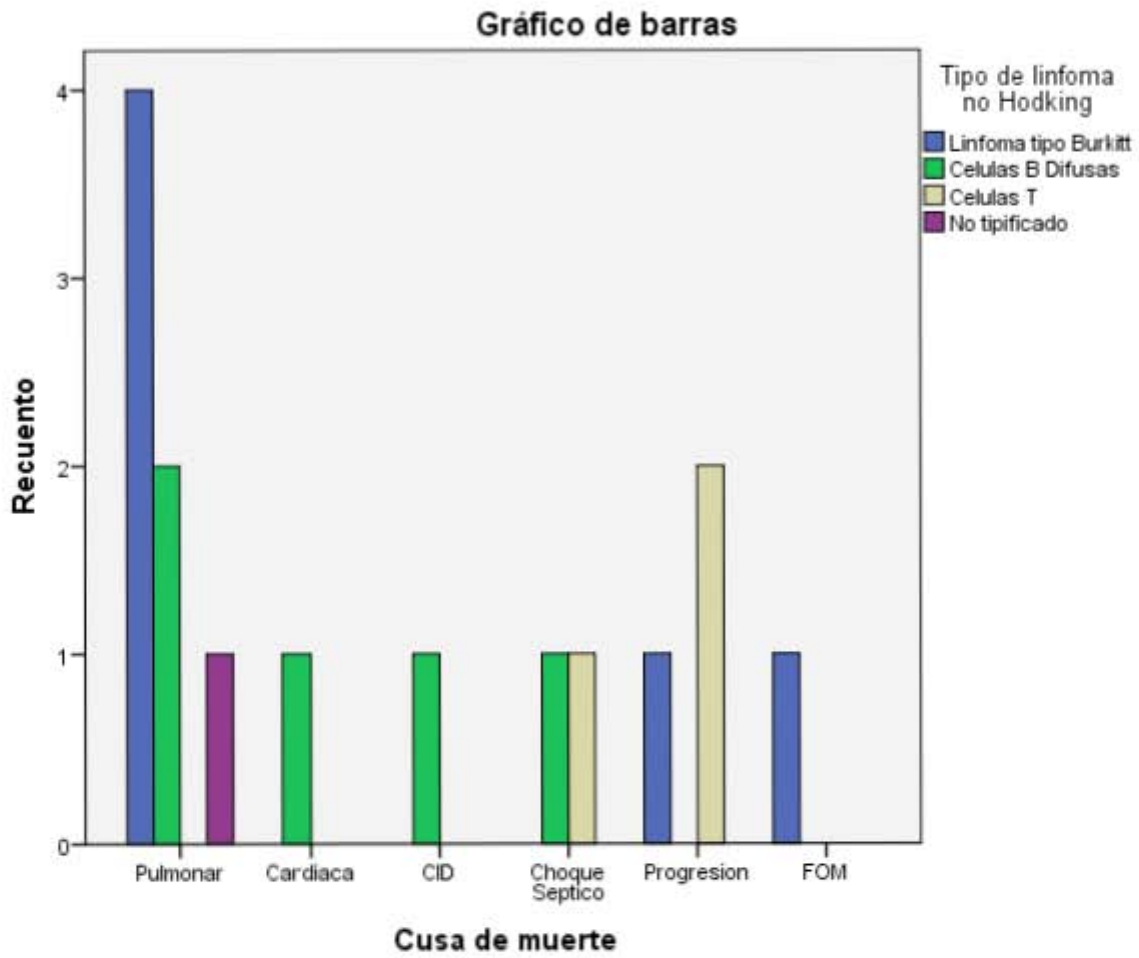
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Infecciones Virales	4	26.7	26.7	26.7
Otros tumores	2	13.3	13.3	40.0
Enfermedad G.I.	1	6.7	6.7	46.7
Ninguna	8	53.3	53.3	100.0
Total	15	100.0	100.0	

Tabla 10: Causa de muerte.

Causa de muerte

	Frecuencia	Porcentaje
Pulmonar	7	46.7
Cardiaca	1	6.7
CID	1	6.7
Choque Séptico	2	13.3
Progresión	3	20.0
FOM	1	6.7
Total	15	100.0

Grafico No. 6: Causa de Muerte:



XI. DISCUSIÓN

Comparado con la bibliografía internacional, el comportamiento del linfoma no Hodgkin en nuestra población estudiada refleja que los principales factores de mortalidad relacionados son el sexo masculino, la evolución clínica menor de un mes, el tipo de linfoma no Hodgkin diferente al tipo Burkitt y la disfunción ventilatoria.

Según los estudios de revisión anglosajones demuestran que el linfoma de células T y la DHL superior a 500U/L son los factores de mal pronóstico para el linfoma no Hodgkin, en nuestra revisión obtenemos que el 100% de los pacientes fallecidos presentaban DHL arriba de 500, y, del total de linfoma no Hodgkin de células T el 40% de ellos fallecieron, de los de células B difusas el 31% mientras que el linfoma tipo Burkitt porcentaje de pacientes finados fue del 12.5%, si bien el número de pacientes con linfoma de tipo Burkitt fue mayor en número no fue así al compararlo con su alta incidencia, siendo este el más común encontrado en nuestra población estudiada.

El conocer que las regiones 12 y 7 del estado correspondientes a el área de los bosques y selva de Chiapas respectivamente son las que poseen el más alto índice de mortalidad, además, de la elevación de la DHL ya mencionada, el tipo de linfoma y el estadio del mismo que, el 100% de los pacientes finados presentaban estadios III y IV de la clasificación de Murphy modificada al diagnóstico. La disfunción orgánica principal fue la pulmonar que en el 100% de los fallecidos se encontró nos permite crear datos de alarma al momento de ingreso de un paciente, para, en un futuro, realizar intervenciones específicas en todos los puntos variables de esta revisión.

Así pues en nuestro hospital, los factores asociados a mortalidad en el linfoma no Hodgkin son el lugar de origen, la DHL elevada al diagnóstico, tipo de linfoma y estadio de presentación son los más presentados por los pacientes fallecidos hasta el 2015 y se obtuvo que la mortalidad en este periodo de tiempo por Linfoma No Hodgkin es del 23%.

XII. CONCLUSIONES

1. Los factores asociados a mortalidad en el linfoma no Hodgkin son el lugar de origen, la DHL elevada al diagnóstico, tipo de linfoma y estadio de presentación son los más presentados por los pacientes fallecidos hasta el 2015.
2. Las causas más frecuentes de hospitalización en los pacientes fallecidos en el hospital son las tumoraciones en cara, mediastino y región cervical.
3. EL subtipo de linfoma más común en el hospital de especialidades pediátricas del 2010 al 2015 es el linfoma no Hodgkin tipo Burkitt pero el que tiene mayor porcentaje de mortalidad es el linfoma de células T.
4. Los estadios más relacionados a mortalidad en el hospital de especialidades pediátricas respecto al linfoma no Hodgkin son el estadio III y el estadio IV.
5. La zona del estado con mayor porcentaje de mortalidad en el hospital de especialidades pediátricas del 2010 al 2015 es la zona correspondiente a la selva, seguida de la zona de boques.
6. La disfunción orgánica más relacionada a mortalidad en el linfoma no Hodgkin en el hospital de especialidades pediátricas del 2010 al 2015 es la disfunción pulmonar.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265.
2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:277.
3. Crump C, Sundquist K, Sieh W, et al. Perinatal and family risk factors for non-Hodgkin lymphoma in early life: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:923.
4. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364:2097.
5. Emmanuel B, Anderson WF. Non-Hodgkin lymphoma in early life. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:888.
6. Percy CL, Smith MA, Linet M, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub.No. 99-4649., pp 35-50, National Cancer Institute, SEER Program; National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999.
7. Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol* 2007; 25:3915.
8. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol* 2012; 30:387.
9. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:571.
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, IARC Press, Lyon 2008.
11. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334:1238.
12. Sills RH. The spleen and lymph nodes. In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.1717.
13. Heiberg E, Wolverson MK, Sundaram M, Nouri S. Normal thymus: CT characteristics in subjects under age 20. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 138:491.
14. Murphy SB. The national impact of clinical cooperative group trials for pediatric cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24:279.
15. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980; 7:332.
16. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol* 2015; 33:2112.
17. Corrigan JJ, Feig SA, American Academy of Pediatrics. Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics* 2004; 113:1833.
18. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 337:1259.
19. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:491.

20. Sandlund JT, Pui CH, Zhou Y, et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia* 2009; 23:1127.
21. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 97:3699.
22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7.
23. Jairam V, Roberts KB, Yu JB. Historical trends in the use of radiation therapy for pediatric cancers: 1973-2008. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:e151.
24. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95:416.
25. Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, et al. Outcome of newly diagnosed children and adolescents with localized lymphoblastic lymphoma treated on Children's Oncology Group trial A5971: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:1229.
26. Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 2013; 162:792.
27. Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:223.
28. Laver JH, Kravaka JM, Hutchison RE, et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:541.
29. Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:3987.
30. Pillon M, Gregucci F, Lombardi A, et al. Results of AIEOP LNH-97 protocol for the treatment of anaplastic large cell lymphoma of childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:828.
31. Brugières L, Quartier P, Le Deley MC, et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children--a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol* 2000; 11:53.
32. Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27:5056.
33. Alexander S, Kravaka JM, Weitzman S, et al. Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:2236.
34. Woessmann W, Peters C, Lenhard M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents--a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *Br J Haematol* 2006; 133:176.
35. Harris RE, Termuhlen AM, Smith LM, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: results of Children's Oncology Group study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:249.

36. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125388s000,125399s000lbl.pdf (Accessed on August 22, 2011).
37. Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol* 2008; 141:840.
38. Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007; 109:2773.
39. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007; 109:2736.
40. Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28:3115.
41. Akbayram S, Doğan M, Akgün C, et al. Use of rituximab in three children with relapsed/refractory Burkitt lymphoma. *Target Oncol* 2010; 5:291.
42. Goldman S, Smith L, Galardy P, et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. *Br J Haematol* 2014; 167:394.
43. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:177.
44. Deffenbacher KE, Iqbal J, Sanger W, et al. Molecular distinctions between pediatric and adult mature B-cell non-Hodgkin lymphomas identified through genomic profiling. *Blood* 2012; 119:3757.
45. Oschlies I, Burkhardt B, Salaverria I, et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica* 2011; 96:262.
46. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:1782.
47. Gerrard M, Waxman IM, Sposto R, et al. Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB96 mature B-NHL therapy. *Blood* 2013; 121:278.
48. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368:1408.
49. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01516567> (Accessed on February 22, 2013).
50. Seidemann K, Tiemann M, Henze G, et al. Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33:536.
51. Biggar RJ, Frisch M, Goedert JJ. Risk of cancer in children with AIDS. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. *JAMA* 2000; 284:205.
52. Jaglowski SM, Linden E, Termuhlen AM, Flynn JM. Lymphoma in adolescents and young adults. *Semin Oncol* 2009; 36:381.
53. Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, et al. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol* 2009; 144:24.

54. Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, et al. International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria. *J Clin Oncol* 2015; 33:2106.
55. Bakhshi S, Radhakrishnan V, Sharma P, et al. Pediatric nonlymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: baseline, interim, and post treatment PET/CT versus contrast-enhanced CT for evaluation--a prospective study. *Radiology* 2012; 262:956.
56. González MG, et al. Cáncer en niños de Chiapas. *Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (Supl 1): pag 111-120
57. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/447_GPC_Linfo ma_no_Hodgkin/
58. V. Sierra S. et al, Tratado de oncología pediátrica 7 ed, 936 págs., Learson Education 2005.
59. **Hematology: Basic Principles and Practice, 2nd ed**, 1995; 22(2): 206–207p
60. **HEMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA, PRINCIPIOS GENERALES. Rivera Luna, Roberto.** México, ETM Editores de Textos Mexicanos, 2006. xii, 558p.
61. Nadal J. Torrent M. Urgencias oncológicas, protocolos diagnóstico terapéuticos de urgencias pediátricas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
62. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 332-4.
63. R. A. Larson MD, et al, Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment, Up-to-date, April 2016.
64. Dr. R. Phillip Dellinger; Dr. Mitchell M. Levy, et al, Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico 2012, www.ccmjournal.org, Febrero de 2013; Volumen 41; Número 2