



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

**CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
CIES- UNAN Managua**



**Maestría en Epidemiología
2017-2019**

**Informe Final para optar al Título de
Master en Epidemiología**

**SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE
HODGKIN EN HOSPITAL ESCUELA, TEGUCIGALPA HONDURAS DEL
2010-2019.**

Autora:

**Dra. Clarissa Lizeth Aguilar Molina
Especialista en Oncología Pediátrica**

Tutor:

**Msc. Francisco Mayorga Marín
Docente Investigador**

Tegucigalpa, Honduras, Septiembre 2020

INDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTOS	III
CARTA AVAL DEL TUTOR	IV
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES.....	2
III. JUSTIFICACION	3
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
V. OBJETIVOS.....	5
VI. MARCO TEÓRICO	6
VII. DISEÑO METODOLOGICO.....	19
VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	23
IX. CONCLUSIONES.....	36
X. RECOMENDACIONES.....	37
XI. BIBLIOGRAFIA.....	38
ANEXOS	40

RESUMEN

Objetivo. Determinar la sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin en el Hospital Escuela en Tegucigalpa, Honduras del 2010- 2019.

Diseño. Se incluyeron 120 pacientes oncológicos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, registrados en la CE de hemato-oncología pediátrica del Hospital Escuela, en el período del 01 de enero del 2010 al 01 de Enero del 2019. A través de una ficha de recolección se obtuvieron: Características sociodemográficas, forma de presentación clínica al diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento al que fueron sometidos los pacientes y finalmente la condición actual al momento del seguimiento.

Resultados. El 45% de los pacientes se encuentran entre los 11 a 15 años de edad, el 75% del género masculino, procedentes el 28% de Francisco Morazán. Un 35% de los pacientes se presentó en estadio III, con síntomas B el 48%, y el subtipo histológico celularidad mixta 39%. Los estadios avanzados fueron sometidos al esquema de tratamiento OEPA, siendo la estratificación de alto riesgo para el 47% de los pacientes. La sobrevida fue del 94% a 5 años, de seguimiento, y se vió afectada en los casos de estadio III y IV, y presencia de síntomas B.

Conclusiones. El Linfoma de Hodgkin representa una de las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica, de acuerdo a la estratificación de riesgo y con los esquemas de tratamiento actuales se obtienen excelentes resultados, sin embargo aún es necesario la detección oportuna, y conocer los efectos tardíos asociados a la quimioterapia en el grupo de sobrevivientes.

Palabras clave. sobrevida, pacientes pediátricos, Linfoma Hodgkin, Honduras

Correo electrónico de la autora: claguilar01@gmail.com

DEDICATORIA

A cada uno de los niños que día a día fortalecen nuestro conocimiento y corazón en su lucha contra el cáncer.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: por iluminar y guiar cada uno de mis pasos

A mi familia: por su apoyo incondicional a lo largo de mi carrera profesional

A mis maestros: por ser mi inspiración y ejemplo

CARTA AVAL DEL TUTOR



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

**CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
CIES-UNAN, Managua**



CARTA AVAL DEL TUTOR

Por este medio hago constar que luego de haber acompañado en las diferentes etapas del proceso de elaboración de tesis, el informe final de investigación de tesis se encuentra conforme a lo que establece la guía metodológica para elaborar tesis de posgrado del CIES-UNAN Managua. Así como el cumplimiento del reglamento del sistema de estudios de posgrado y educación continua SEPEC- UNAN-MANAGUA. Aprobado por el Consejo Universitario en sesión ordinaria No. 21-2011, del 07 de octubre 2011. De acuerdo al capítulo II sección primera, Artículo 97, inciso D y título II, Artículo 107. Inciso G. los cuales hacen referencia de la aprobación del tutor o director de tesis como requisito para proceder con el acto de defensa.

A continuación, se detallan los datos generales de la tesis:

- Nombre del programa de Maestría: Maestría en Epidemiología
- Sede y cohorte: 2017-2019. Virtual.
- Nombre del Maestrando: Clarissa Lizeth Aguilar Molina
- Nombre del tutor: MSc. Francisco José Mayorga Marín
- Título de la tesis: SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE HODGKIN EN HOSPITAL ESCUELA, TEGUCIGALPA HONDURAS DEL 2010-2019

Dado en la ciudad de Managua, Nicaragua, a los 9 días del mes de Septiembre del año 2020.

Atte. _____

MSc. MPH. Francisco Mayorga Marín

Salubrista-Epidemiólogo

Docente Investigador CIES-UNAN- Managua

I. INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) es uno de los tipos de cáncer infantil con mayores porcentajes de cura, actualmente superando el 90% (Hessissen et al., 2013), a base de quimioterapia (QT) sola o combinada con Radioterapia (RT), sin embargo, los sobrevivientes de LH pediátrico tienen mayor riesgo de segundas neoplasias, enfermedad cardiovascular y efectos tardíos asociados al tratamiento (OMS, 2018)

En Honduras se reportaron aproximadamente 311 casos de Linfoma de Hodgkin (LH), del 2000 al 2013, representando la segunda neoplasia más frecuente sólo por debajo de la leucemia aguda linfoblástica. Bajo el esquema de tratamiento ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbacina) para los estadios tempranos y OEPA (Vincristina, Etopósido, Prednisona, Doxorubicina) para estadios avanzados, se han alcanzado sobrevividas de hasta el 85%.

Sin embargo los efectos tardíos experimentados por los sobrevivientes no son aún bien conocidos en nuestro país, involucrando múltiples dominios (Carde et al., 2002)

Este estudio se realizó en el Hospital Escuela de Tegucigalpa, Honduras, con el propósito de describir las características clínicas y demográficas, así como los resultados obtenidos a través de los protocolos de QT a los que fueron sometidos los sobrevivientes de Linfoma de Hodgkin (LH) en el período comprendido del 01 de enero del 2010 al 01 enero del 2019. Este escenario obliga a mirar más allá, dando a conocer: el impacto real del tratamiento y creando un desafío para disminuir el costo de curación, ya que las estrategias en el futuro implican optimizar la terapia para curar con menos toxicidad.

II. ANTECEDENTES

Gómez-Almager y cols. (2019) en su revisión acerca de Tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico en niños y adolescentes, demostraba que la quimioterapia adaptada al riesgo, con esquemas ABVD y OEPA son regímenes de tratamiento aceptables con tasas de EFS (Sobrevivida libre de eventos) que van del 89 al 100% y las tasas de supervivencia global (OS) del 97 a 100%.

Laila M. Sherief y cols. (2015) Egipto. Realizaron el estudio: Linfoma de Hodgkin en la infancia, Características clínico-patológicas y resultados de la terapia en 2 centros de un país en desarrollo, donde se encontró que la edad media de presentación fue de 6 años, la relación hombre-mujer fue de 1.7:1, El signo de presentación más común fue linfadenopatía 96%. El subtipo celularidad mixta fue el 50.8%, y más de la mitad de los pacientes 55.9% tuvo enfermedad avanzada al diagnóstico. La OS y la EFS a los 5 años fue de 96% y 84.7% respectivamente.

Castellanos y cols. (2014) El Salvador. Realizaron el estudio: Un enfoque terapéutico con quimioterapia sola para el linfoma de Hodgkin pediátrico: AHOPCA LH 1999. Encontraron a 216 pacientes con diagnóstico de LH, de los cuales la edad media al diagnóstico fue de 7.5 años, con una proporción H:M, de 3.7:1, la histología predominante fue esclerosis nodular en un 44%, y la EFS a 5 y 10 años fue del 68% y 71% respectivamente. Entre los eventos que evaluaron: 44% vivían, 14% abandonaron, 4% murieron, 21% recayeron, y el 17% perdió su seguimiento a dos años.

Dörffel W y cols. (2015) Alemania, en el estudio Segundas neoplasias después del tratamiento del linfoma de Hodgkin en la infancia y la adolescencia, encontraron en 138 de 2548 las siguientes neoplasias: 47 casos de cáncer de tiroides, 37 de cáncer de mama, y 15 de neoplasias hematopoyéticas. De los 123 con tumores sólidos, el 85% tuvo el tumor en la región irradiada.

III. JUSTIFICACION

Los linfomas son la segunda causa de cáncer infantil, en la que en las últimas décadas la terapia ajustada al riesgo, ofrece mayor sobrevida y menos efectos adversos. La forma clínica de presentación, el estadio, subtipo histológico son determinantes para la estadificación, y selección del protocolo de tratamiento.

Sólo se dispone de datos limitados de los niños con Linfoma de Hodgkin (LH) en los países en desarrollo, y no hay ninguno disponible en el seguimiento a largo plazo en nuestro país.

El presente estudio acerca de Linfoma de Hodgkin (LH) permitirá analizar los resultados de los pacientes en cuanto a sus características: clínico-patológicas, socio-demográficas, a fin de tomar acciones en una de las principales determinantes de la sobrevida que es la detección precoz y la referencia oportuna, y luego optimizar este abordaje, manejo y seguimiento de acuerdo a la ubicación geográfica y realidades socioeconómicas propias del país.

Así mismo conocer la condición actual y problemas de salud que enfrentan los sobrevivientes, durante su seguimiento.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayor parte de los casos de Cáncer infantil se encuentran en los países de bajos y medianos recursos, donde se reportan amplias diferencias en cuanto a sobrevida en comparación con los países desarrollados, esto debido a la inequidad y distribución de los recursos. Siendo el Linfoma de Hodgkin la segunda neoplasia infantil más frecuente en Honduras, y que la revisión de series internacionales demuestra sobrevida hasta del 85%, con esquemas de tratamiento bien tolerados y accesibles; se considera de importancia reconocer:

¿Cuál es la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin (LH), diagnosticados en el Hospital Escuela de Tegucigalpa, del enero 2010 a enero 2019?

Algunas de las interrogantes para responder este planteamiento son:

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en el Hospital Escuela Universitario?
2. ¿Cuáles son las características clínico-patológicos de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en el Hospital Escuela Universitario?
3. ¿Cuál es la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en el Hospital Escuela Universitario.

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la sobrevivencia de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin en el Hospital Escuela de Honduras del 2010-2019.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.
2. Precisar las características clínicas de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin (LH).
3. Calcular la supervivencia de los pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin.

VI. MARCO TEÓRICO

Descrito desde 1832 por Thomas Hodgkin, en su famoso escrito “Sobre algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo”, en donde fueron expuestos los hallazgos patológicos post mortem de 6 pacientes; el Linfoma de Hodgkin, se identificó por primera vez como el crecimiento del bazo junto con adenomegalias diseminadas sin que su causa fuera producida por cualquier etiología inflamatoria o tuberculosa. (Gómez de León, 2010)

Lamentablemente para estos 6 casos, la enfermedad se encontraba en estadios avanzados, y no se disponía de los recursos diagnósticos y terapéuticos que modificaran el curso de la enfermedad. Posteriormente para finales del siglo XX con la identificación de la célula patognomónica de la enfermedad que se atribuye a Carl Sternberg y Dorothy Reed, se establecieron las características clínicas, e histopatológicas, siendo éstas últimas objeto de múltiples revisiones y consensos, para llegar a la que actualmente se considera el LH clásico, con sus 4 variables de presentación más comunes en la población pediátrica.

Una vez que se estableció el carácter neoplásico de la enfermedad para la década de 1960, aparecen las modalidades terapéuticas de RT y QT, siendo el esquema MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) el que ofreció 50% de cura, a un costo que más adelante se vería reflejado en segundas neoplasias como LMA, e infertilidad. Para los 70's surgió el esquema ABVD como una combinación efectiva que no compromete la fertilidad, ni el riesgo de leucemogénesis, pero si aumenta la toxicidad cardiopulmonar en niños.

Considerando las secuelas tanto de la RT como de los esquemas de QT, desde 1980 las estrategias de tratamiento en LH, están orientadas a protocolos ajustados al riesgo, es decir pacientes con formas clínicas favorables reciben menos cursos de QT y menos dosis totales y campos de RT, limitando de esta manera los efectos adversos a largo plazo, que comprometan la calidad de vida de los sobrevivientes.

Epidemiología de Linfoma Hodgkin

El Linfoma de Hodgkin (LH) representa el 6% de todos los cánceres y tiene una tasa de incidencia de 12 casos / millón / año en el grupo de edad de 0 a 14 años con un predominio masculino típico. Entre los diferentes grupos de edad, el Linfoma de Hodgkin (LH) muestra una distribución bimodal característica, con el primer pico más alto observado en adolescentes y adultos jóvenes (grupo de 15 a 24 años) y un segundo pico más en adultos (alrededor de 59 años). El subtipo histológico celularidad mixta, principalmente asociado con el virus de Epstein-Barr (VEB), se observa en niños pequeños y representa aproximadamente el 20% de los caso de Linfoma de Hogkin (LH); mientras que el subtipo esclerosis nodular se ve predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes y representa alrededor del 75%. (Poonam, 2016)

Aunque la positividad del Epstein-Barr virus (EBV) no es un hallazgo directo del Linfoma de Hodgkin (HL), las células tumorales están infectadas con Epstein-Barr virus (EBV) en aproximadamente el 30% y el 90% de todos los casos de Linfoma de Hogkin (LH) en países desarrollados y en desarrollo, respectivamente.

Dos genes clave de Epstein-Barr virus (EBV) involucrados en la etiología del Linfoma de Hodgkin (HL) son: la proteína de membrana latente (LMP) 1 (*Imp1*), que induce la activación del factor nuclear constitutivo-kappaB (NF-κB) imitando al receptor CD40, y *Imp2A*. Varios hallazgos han revelado títulos elevados de anticuerpos y detección de DNA por Epstein-Barr virus (EBV) en pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) que sugieren asociación de EBV con Linfoma de Hogkin (LH).

A pesar de estos hallazgos, la importancia pronóstica de la positividad para el Epstein-Barr virus (EBV) es desconcertante y está menos investigada en pacientes pediátricos con Linfoma de Hogkin (LH). Sólo unos pocos estudios informaron una importancia pronóstica directa de la positividad de EBV en el Linfoma de Hogkin (LH), mientras que numerosos estudios informaron que no hubo asociación o un mejor resultado clínico de los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) y Epstein Barr positivo (EBV+).

Los diferentes resultados podrían atribuirse a las variaciones en la presencia de EBV que están relacionadas con la geografía, la edad, el origen étnico y el tipo histológico.

Biología

Es un linfoma de Linaje B, que se caracteriza por un pequeño número de células tumorales clonales llamadas: Reed Sternberg (RS) clásica y sus variantes morfológicas, rodeada de rosetas de linfocitos T y una población de células inflamatorias polimorfa.

Entre los mecanismos a los que se le atribuye la inhibición de la apoptosis se incluyen alteraciones genéticas y de señalización en las vías de Notch-1, STAT 3, 5, 6; receptor múltiple tirosin quinasa AP-1, factor de transcripción NFkB (ésta última mediada por VEB en células RS).

Estas dos últimas vías del: NFkB y AP-1 se activan en células RS CD30+ (la molécula CD30 es una glicoproteína de membrana de la superfamilia de receptores de necrosis tumoral). Los niveles de CD30 elevados se han asociado a LH avanzado, síntomas constitucionales y pobre resultado al tratamiento, actualmente constituye una diana molecular adecuada para inmunoterapia.

Las células RS infectadas por VEB tienen niveles altos de LMP1, una proteína viral que asemeja receptores de TNF, activando una variedad de vías de señalización de apoptosis y de crecimiento, incluyendo el factor de transcripción NFkB; así como también aumenta la expresión Bcl2, IL10 y MHC 1.

Estas citocinas llevan al fondo inflamatorio que predomina en el LH, por lo que patrones distintos de producción de citocinas se asocian a diferentes subtipos de LH derivando de esta manera en las distintas características clínicas e histológicas, de cada subtipo, por ejemplo:

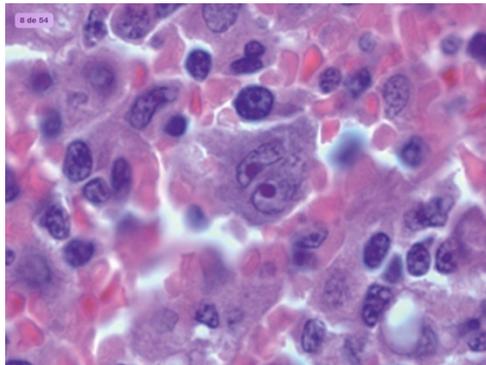
- Síntomas B: TNF, LT-a, IL1, IL6
- Esclerosis: TGF-b, LIF, PDGF, IL1 TNF
- Reacciones de fase Aguda: IL1, IL6, IL11, LIF
- Eosinofilia: IL5, granunlocitos M-CSF, IL2, IL3

- Plasmocitosis: IL6, IL11
- Trombocitosis leve: IL6, IL11, LIF
- Inmunodeficiencia: TGF- β , IL10
- Factores de crecimiento autócrino: IL6, IL9, TNF, LT α , CD30L, M-CSF
- Aumento de FA: M-CSF
- Neutrofilia: IL8, TNF, TGF β

*IL: interleucina; LIF: factor inhibidor de leucemia; LT: linfoxina; M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF: factor de crecimiento transformante; TNF: factor de necrosis tumoral.

Patología

Las células RS dan cuenta de 0.1 a 10% de células de infiltrado tumoral. Mientras que la mayor parte de células son un fondo no neoplásico: células inflamatorias (histiocitos, células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos) y la fibrosis que se desarrolla.



Los subtipos histológicos (actual clasificación OMS se basa en la modificación de Rye del esquema Lukes y Butler), son dos subtipos:

1. LH nodular con predominio de linfocitos <5%: son mononucleares con núcleo notablemente complicado y lobulado (células en palomita de maíz), con membrana nuclear delgada, cromatina pálida y de uno a varios pequeños nucléolos basófilos. Expresan CD45, CD20, CD79a, OCT2, PAX5, y carecen de expresión de células CD15 y CD30.

Más común en hombre jóvenes (33% menores de 15 años), con la estructura ganglionar parcial o completamente destruida.

2. LH clásico: células típicamente grandes >15 a 45 micras, con abundante citoplasma ligeramente basófilo, dos núcleos o dos lóbulos nucleares y nucléolos prominentes con gran eosinofilia. Pertenecen a esta clasificación, los siguiente subtipos histológicos:

-*Esclerosis nodular 40-70%*. Se presenta más en mujeres, jóvenes (70% adolescentes), más frecuente en países desarrollados, predominan ganglios mediastínicos, supraclaviculares y cervicales inferiores. Ganglio con cápsula engrosada y bandas refringentes de colágeno. Con variedad de células RS incompletas: lacunares, son CD15 y CD20+.

-*Celularidad Mixta 30%*. Más frecuente en menores de 10 años y adultos mayores, en países de bajos recursos, se presentan en estadio avanzado y con involucro extranodal, con crecimiento difuso y vasa fibrosis. Con células RS, linfocitos, células plasmáticas eosinófilas, e histiocitos. Puede confundirse con Linfoma de células T, Son CD15, CD30+ solo el 8% son CD20+, tiene gran relación con VEB en un 80%.

-*Rico en Linfocitos <5%*. Edad 30 años, con células típicas RS y cúmulos pequeños de Linf B, es frecuente la masa mediastinal y estadios avanzados. CD15 y CD30+

-*Depleción linfocitaria <5%*. Pobre en linfocitos, es la forma más agresiva y es rara en niños, se asocia a VIH y VEB, con numerosas células extrañas malignas, muchas células RS, se llega a confundir con LNH anaplásico, se asocia a mal pronóstico.

Presentación Clínica

Linfadenopatía: adenopatía cervical o supraclavicular indolora, más firmes que los nódulos inflamatorios, “gomosos”. Dos tercios de los pacientes tiene afectación mediastinal que causa tos no productiva, ortopnea o síntomas de compresión bronquial, donde la rayos x lateral de tórax para evaluar masa mediastinal y permeabilidad de la vía

aérea es indispensable. Solo en el 3% de los casos se presenta inicialmente como enfermedad infradiafragmática.

Síntomas sistémicos: fatiga, anorexia, pérdida de peso, prurito.

Síntomas B: fiebre inexplicable $>38^{\circ}\text{C}$ oral durante 3 días consecutivos, pérdida de peso de más de 10% en 6 meses, sudores nocturnos.

Diagnóstico

Se realiza a través de:

-Biopsia excisional en que se observarán las características histológicas ya mencionadas. y biopsia de médula ósea.

-Historia clínica: síntomas B o de masa mediastinal.

-Examen físico: ubicación y tamaño de ganglios, auscultación pulmonar, hepato y esplenomegalia.

-Pruebas de laboratorio: BH: anemia, leucocitosis, linfopenia. DHL elevada, albumina baja, PFR y PFH (preQT), FA elevada se asocia a afectación ósea. VSG, PCR y ferritina sérica elevadas.

-Imágenes: Rx de torax (masa mediastinal $>33\%$ de la cavidad torácica), TAC de cuello, abdomen (compromiso esplénico en 30-40% de los pacientes y el tamaño del bazo puede no relacionarse con el grado de afección de la enfermedad, y el hígado por tamaño o cambios de densidad, o alteración en PFH,) y pelvis, PET CT c/ FDG para estadificación (actividad metabólica en linfáticos, órganos extra linfáticos, incluyendo hueso y médula ósea cuenta con alta sensibilidad y baja especificidad)

- Biopsia de Médula ósea (BMO): indicada en pacientes con estadio III y IV o con síntomas B, sin embargo actualmente se sabe que el estudio de elección ya no es BMO sino PET CT con FDG ya que se puede estar excluyendo enfermedad focal que no esté localizada en cresta ilíaca.

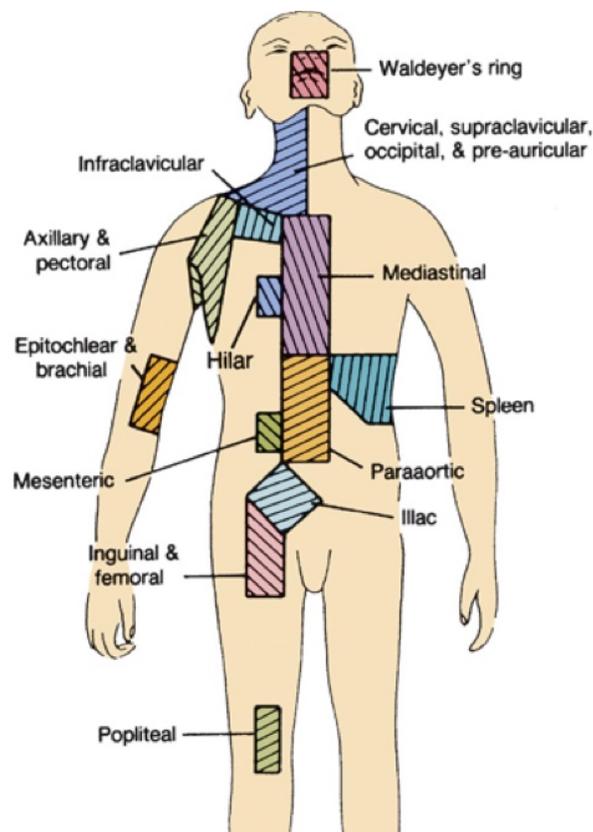
Estadificación

Se realiza a través del sistema de Ann Arbor adoptado en 1971:

Estadio	Definición
---------	------------

- I Una sola región de ganglios linfáticos o de un solo órgano o sitio extralinfático (I E)
- II Dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afección localizada de un órgano o sitio extralinfático y una o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II E)
- III Compromiso de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III), que puede estar acompañado de compromiso del bazo (III S) o complicación localizada de un órgano o sitio extralinfático (III E) o ambos (III ES)
- IV Difusa o la participación de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con o sin afección ganglionar asociada diseminada.

A: asintomático; B: síntomas B; S: bazo; enfermedad mediastinal: X; E: sitio extralinfático.



Tratamiento

Se realiza a través de la terapia multimodal a base de : Radioterapia (RT), esquemas de Quimioterapia (QT) como se expone a continuación:

Radioterapia

Los ensayos clínicos han empleado dosis de 20, 21 y 25.5 Gy con fracciones diarias de 2, 1.75 y 1.5 Gy respectivamente. Con tasas de control altas de 89-95%, a pesar de la reducción de dosis. Actualmente uno de los principales objetivos es disminuir la toxicidad a órganos como tiroides o mama, evitando aplicar RT a dichos órganos, esto es, tratar solamente ganglios individuales con un margen para la enfermedad microscópica.

En cuanto a la región pélvica se utilizan escudos de testículos y ovarios con el fin de mantener la producción hormonal. Algunas regiones de tratamiento pueden necesitar de un descanso de 1-2 semanas para asegurar la recuperación de la médula ósea.

La técnica empleada para la RT se lleva a cabo con un simulador (TAC con contraste), calculando la dosis/volumen en conformación 3D o hasta 4D , que es la mejor opción en regiones de mediastino y pulmón donde se mide el movimiento de dichos órganos. Actualmente en los países donde se cuenta con el equipo necesario se usa el acelerador lineal con haz de energía de 6MV.

Hoy en día los ensayos clínicos dirigen su enfoque hacia aquellos paciente en quienes pueden reducirse las dosis de radioterapia o completamente omitirse.

Quimioterapia

Corresponde a esquemas en combinación, basados en los siguientes principios:

- Cada agente debe tener efecto individual sobre el tumor
- Cada uno debe diferir en el mecanismo de acción, esto es, orientarse a diferentes fases del ciclo celular o cuyos mecanismos de resistencia sean diferentes.
- Las toxicidades no deben de solaparse

Los regímenes de tratamiento para LH clásico, con ciclos de repetición cada 28 días, se establecen de acuerdo a grupos de riesgo, como sigue:

Grupos de Riesgo:

-I: Favorable IA y IIA: menos de 4 ganglios afectados en el sitio primario o masa única menor de 6 cm, con masa mediastinal que no afecte más de 1/3 del total del mediastino. Sin presencia de síntomas B

-II: Intermedio IB, IIB, IA y IIA con más de 4 ganglios en sitio primario o mayor a 6cm.

-III: Desfavorable III y IV: adenopatías hiliares que ocupen más de 1/3 de longitud del mediastino

***OS para estadios : EI y II 100% y 96% respectivamente, mientras que estadio III y IV de 92 y 80% respectivamente.*

El tratamiento para el Grupo favorable (*bajo riesgo estadios IA, IB, IIA, sin afección extranodal*) de acuerdo a los diferentes grupos cooperativos, consiste en:

El grupo alemán de Oncología pediátrica (GPOH) ha comparado varios esquemas de quimioterapia, en cuanto a combinación de drogas, número de ciclos, y adición de RT al tratamiento. Compararon la aplicación de seis ciclos de MOPP/ABVD vs. cuatro ciclos de MOPP/ABVD, seguido de RT a dosis de 2550cGy, sin encontrar diferencias significativas, con 98% de supervivencia.

Otro estudio para pacientes con EIA y IIA aplicaba 3 ciclos de AV-PC (Doxo, VCR, PDN y CFM) sin RT, y logró respuesta completa con OS 87%.

Actualmente la evaluación con PET es utilizada en Standford, St Jude, Dana Farber con terapia libre de alquilantes (VAMP: VBL, Adria, MTX y PDN en EI y II), dando 4 ciclos y RT basada en respuesta (Remisión completa después de 2 cursos de QT), con una media de seguimiento a 9.6 años con SV a 5 años de 89% y a 10 años 89%, sin diferencia entre los grupos con RT (89%) y sin RT 88%.

Tx Intermedio y Alto Riesgo

En este conjunto de pacientes, el Grupo Alemán (GPOH) obtuvo OS de 88% en riesgo intermedio y 87% en alto riesgo; con 2 cursos de OEPA para los hombres, OPPA para las mujeres + 2 cursos (Riesgo intermedio) y 4 cursos (alto riesgo) de COPP en mujeres y COPDac (procarbacin por dacarbacin) en hombres, todos recibieron RT 20-30Gy

El COG (EIII y IV) aplicaba 12 ciclos MOPP/ABVD + 21 Gy con sobrevida de 87-90%, sin embargo, la OS en pacientes con adecuada respuesta temprana que no recibieron RT fue de 99%, mientras que en el grupo que no tuvo respuesta temprana la sobrevida fue de 77%. Demostrando así que la OS y el uso de RT, dependen directamente de sí la respuesta es temprana o no.

Recaída de la enfermedad

La mayoría de las recaídas se presentan en el 1er año después de la terapia inicial. La presencia de VEB durante el tratamiento se ha asociado a recaída.

Siempre la recaída debe tener biopsia ya que la histología puede haber sufrido transformación o ser una lesión de hiperplasia tímica, inflamación post RT, sarcoidosis, o infección. El tratamiento post recaída depende de la intensidad del 1er tx (dosis de antracíclico, uso de alquilante y RT)

Los pacientes de bajo riesgo tratados con mínima QT, se pueden salvar con QT y RT con sobrevida de 80%.

Recaída en el 1er año que ya han recibido QT y RT no responden bien, por lo que debe llevar QT mieloablativa seguida de TCPH, con SV de 30-60%.

Los factores pronósticos son: recaída temprana, y enfermedad refractaria a TCPH autólogo. La mortalidad asociada a TCPH se produce en 10% de los pacientes por causa infecciosa y cardiopulmonar. La recaída después de TCPH se asocia con pobre sobrevida

En cuanto a la terapia inmune, la presencia de antígenos en las células de RS tales como :el CD25 (receptor IL2) y CD30 (antígeno K1) representan una opción factible de tratamiento para pacientes con recaída y refractarios con OS 40-80%, como lo demuestra la utilización de Brentuximab, un anticuerpo anti CD30 conjugado con

monometil auristatina E (antimicrotubular) con actividad impresionante en adultos, usándose inclusive de primera línea.

Otros tratamientos son: Everolimus (inhibidor mTOR), Panobinostat (inhibidor de la histona de acetil HDACI), Vorinostat (también s inhibidor de HDACI), Lenalidomina (Antiangiogénico).

Efectos tardíos

Se ha descrito la afección a diferentes órganos y sistemas, como resultado de la exposición a los diferentes esquemas de quimioterapia y radioterapia al que fueron sometidos los pacientes con Linfoma de Hodgkin, entre ellos se han podido observar:

-Secuelas infecciosas:

En el caso de esplenectomía o dosis de RT >40Gy al bazo, aumentan el riesgo de infecciones mortales por encapsulados, y aquellos curados que las sufren deben recibir profilaxis, y ser vacunados para *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria Meningitidis*.

-Alteraciones de crecimiento óseo y tejidos blandos:

Actualmente las dosis de RT no son lo suficientemente intensas para ocasionar alteración en la talla, sin embargo se puede presentar estrechamiento de la caja torácica, atrofia de los tejidos blandos del cuello, otras secuelas raras son fibrosis retoperitoneal y plexopatía braquial, necrosis avascular de la cabeza femoral se ha observado con el uso de corticoesteroides , y también se ha optado por disminuir dosis de esteroides ya que ello predispone a déficit de densidad ósea.

-Secuelas pulmonares:

Fibrosis inducida por bleomicina, sumado a la radioterapia que puede ocasionar neumonitis por radiación.

-Secuelas Cardiovasculares:

Existe riesgo absoluto por 10 000 personas supervivientes de LH pediátrico de padecer muerte cardiovascular, sin embargo es hasta la tercera y cuarta década de la vida que se manifiestan las enfermedades cardiovasculares (incluidas la cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis aguda, derrame pericárdico, pericarditis constrictiva crónica, infarto al miocardio, disfunción valvular). Siendo su mayor

asociación con doxorubicina, con cardiotoxicidades agudas (taquicardia supraventricular, arritmias, bloqueos completos). Agregándose en la edad adulta otros factores como tabaquismo, diabetes, hipertensión, obesidad.

La toxicidad es dependiente de dosis, con incidencia del 5% en DTA 250mg/m², 10% en DTA 250-600mg/m² y 30% en DTA >600mg/m² e incrementándose en paciente con radiación a tórax.

-Secuelas Endócrinas:

Los pacientes irradiados a cuello presentan de 4-79% de disfunción de tiroides. Observándose también nódulos tiroideos y cáncer de tiroides. El sexo femenino y la dosis de radiación son factores para hipotiroidismo, debiéndose revisar niveles de TSH en pacientes radiadas a cuello y en algunos casos llegando a requerir aporte con terapia sustitutiva hormonal. Mientras que los nódulos tiroideos deben ser seguidos por USG y en su caso aspirados por aguja fina.

La esterilidad, alteraciones en la fertilidad y el potencial de lesión gonadal después de la estadificación y el tratamiento son cuestiones importantes de evaluar. La radiación pélvica conlleva a un alto riesgo de la ablación de la función ovárica que se ha manejado con (ooforopexia, llevándolos a la línea media para preservar su función). También se ha encontrado que paciente tratados de LH presentan menopausia prematura.

Los paciente varones son más susceptibles a insuficiencia de las células germinales inducida por tratamiento lo que lleva a discutir la criopreservación de espermatozoides. Existe una incidencia de hasta 30-40% de disfunción testicular que se ha encontrado en pacientes tratados con procarbazina como agente gonadotóxico, sin embargo la azoospermia es transitoria, con recuperación a los 10-15 años.

-Segundas neoplasias:

El uso de ABVD en vez de MOPP reduce en gran medida el riesgo de leucemias. Mientras que la LMA se ha asociado a pacientes tratados con alquilantes aunque por otra parte se ha estudiado que no tienen poder de leucemogénesis y si se ha encontrado dicha relación a epipodofilotoxinas y nitrosureas.

Las segundas neoplasias son multifactoriales y dependen del huésped (edad, sexo, genética, inmunodeficiencias, localización del tumor, modalidad de tratamiento).

El riesgo de padecer un tumor sólido aumenta con el paso del tiempo del diagnóstico de LH, con latencia de 20 años o más, siendo los más comunes observados: mama, cáncer de tiroides, y de la piel que no son melanoma y en cohortes de mayor edad se reportan cánceres gastrointestinales y pulmonares.

VII. DISEÑO METODOLOGICO

a. Tipo de estudio

Longitudinal de una sola cohorte.

b. Área de estudio

Hospital Escuela, Consulta Externa de Hemato-oncología pediátrica

c. Universo

205 pacientes oncológicos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, registrados en la CE de hemato-oncología pediátrica del HE, en el período del 01 de enero del 2010 al 01 de Enero del 2019.

d. Muestra

118 casos de LH registrados en la CE de hemato-oncología pediátrica, en el período del 01 de enero del 2010 al 01 de Enero del 2019. Muestreo realizado por conveniencia.

e. Unidad de análisis

Expedientes clínicos de la CE de hemato-oncología pediátrica del 01 de enero del 2010 al 01 de Enero del 2019.

f. Criterios de selección

Criterios de inclusión: todos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de LH, en la CE de hemato-oncología pediátrica del 1er de enero del 2010 al 01 de Enero del 2019

Criterios de exclusión: todos los casos que no sean tratados en dicha CE.

g. Variables por objetivo:

Objetivo 1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin.

- Edad
- Género
- Procedencia
- Nivel socioeconómico

Objetivo 2. Precisar las características clínicas de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin.

- Fecha de diagnóstico
- Estadio al Diagnóstico
- Sistema de estadiaje
- Subtipo histológicos
- Síntomas B
- Esquema de tratamiento: nombre y número de protocolo, brazo de tratamiento
- Segundas neoplasias: hematológica, tumor sólido

Objetivo 3. Calcular la supervivencia de los pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin.

- Eventos
- Fecha de los eventos.
- Causa de muerte
- Fecha de inicio y fin de protocolo

h. Fuente de información

Secundaria a través de los expedientes clínicos de los pacientes.

i. Técnica de recolección de la información

Se hizo a través de la revisión de los expedientes clínicos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin registrados en la CE de hemato-oncología pediátrica, en el período del 1er de enero del 2010 al 01 de Enero del 2019.

j. Instrumento de recolección de Información

El Instrumento de recolección de la información lo constituye una ficha (ver anexos), previamente elaborada, en la que se reflejen los datos de interés del estudio.

La ficha consta de los siguientes datos:

- I. Características sociodemográficas
- II. Características de la enfermedad
- III. Estado actual

k. Procesamiento de la Información

Para el procesamiento de datos se utilizó el programa Word, Excel y SPSS v24 para poder realizar todos los estadísticos descriptivos para las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio. Así como también se realizaron las curvas de supervivencia mediante la técnica de Kaplan Meier. Se estimó con la medida de fuerza de asociación de Hazard Ratio (HR) con un nivel de significancia del 90% y se utilizó el intervalo de confianza del 95%.

I. Consideraciones Éticas

La información fue manejada confidencialmente y sólo para efecto del estudio. Se obtuvo autorización para la realización de este estudio por partes de las autoridades correspondientes, Jefe del servicio de hemato-oncología pediátrica.

m. Trabajo de Campo

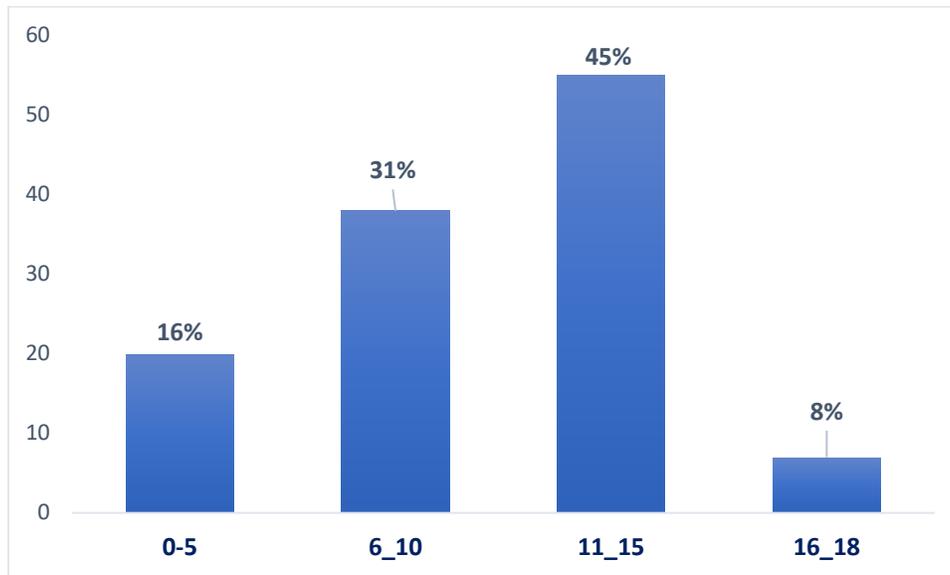
Para realizar el presente estudio, se solicitó la autorización del Servicio de Hemato-Oncología pediátrica, socializando los objetivos del estudio, al Jefe del Servicio de Hemato-oncología pediátrica, del Hospital Escuela Universitario, asimismo se presentó el protocolo de investigación al Comité de ética de la institución, para su discusión y aprobación, obteniendo el visto bueno para su ejecución.

Una vez realizada esta acción se procedió a seleccionar el grupo de pacientes que cumpliera con los criterios de inclusión, dentro del período de tiempo seleccionado para el estudio, identificando número de expediente, para su posterior revisión. Cada paciente cuenta con un expediente físico, el cual está compuesto de: Una historia clínica pediátrica, protocolo de tratamiento, estudios complementarios, laboratoriales y de imagen, esquemas de quimioterapia.

VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Objetivo 1. Características sociodemográficas

Gráfico 1. Edad de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hematología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

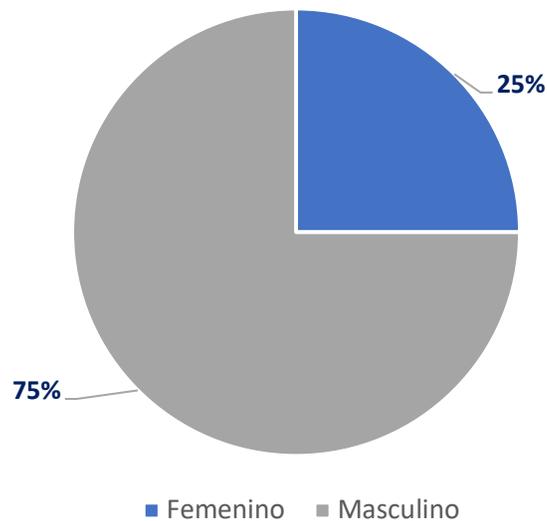


Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

En relación a la edad se observa que 55 (45%) se encuentran en el rango de edad de 11 a 15 años, seguidos de 38 (31%) entre los 6 a 10 años, y un 20 (16%) son menores de 5 años. Ver anexo 4 tabla 1.

En relación a los datos demográficos se observa que el grupo de edad entre los 11 a los 15 años es el más afectado, lo cual coincide con los datos internacionales que reportan una presentación bimodal de la enfermedad, afectando en su mayoría a los adolescentes jóvenes. Similar al estudio centroamericano de Castellanos y colaboradores 2000.

Gráfico 2. Género de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.



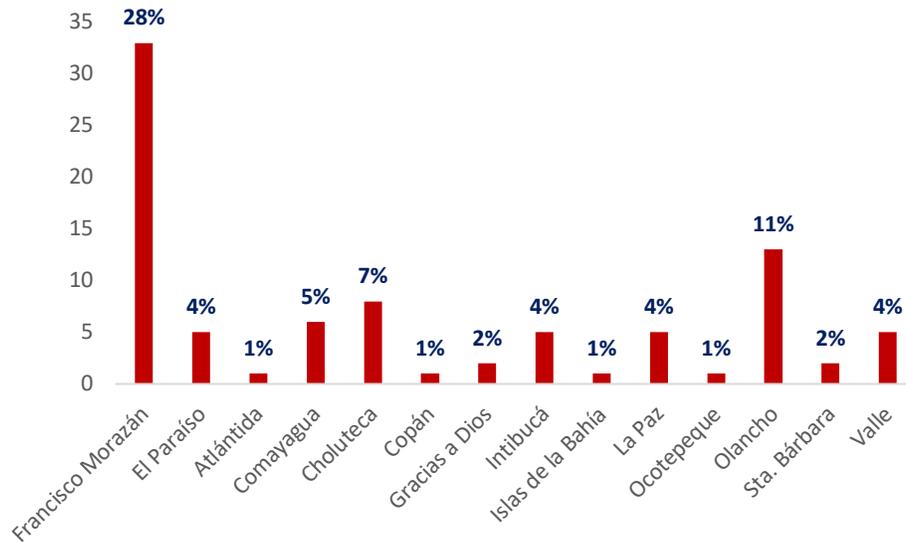
Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

En relación al género se observa que 90 (75%) son niños, y 30 (25%) son niñas. Con una relación 3:1, H:M. Ver anexos 4, tabla 2.

Estos datos son similares a los descritos por Castellanos y cols (2000) , en donde el género masculino fue el más afectado (78%) y otras series en las que el género masculino es el más frecuentemente afectado por esta patología como Hessissen y cols (2013)

En general para los tipos de cáncer que más frecuentemente afectan a la población infantil, el género masculino resulta ser el más afectado, esto se considera como un marcador de riesgo, debido a que es una condición biológica asociada a la aparición de esta condición.

Gráfico 3. Procedencia de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.



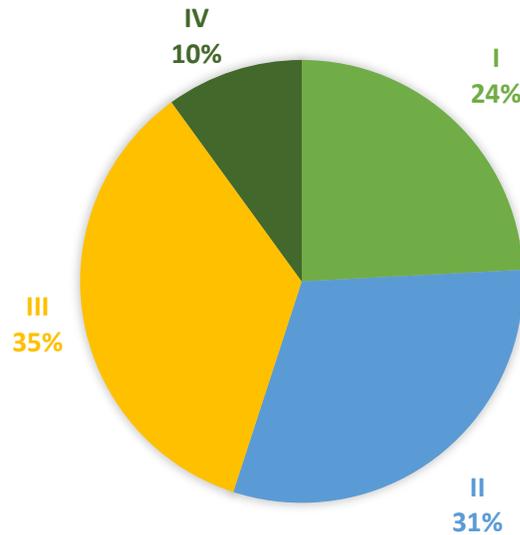
Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

En cuanto al departamento de procedencia de los pacientes, se observa que 33 (28%) habitan en Francisco Morazán, 13 (11%) Olancho, 8 (7%) Choluteca, y Comayagua 6 (5%).

Los pacientes que recibe la Consulta externa de hemato-oncología en su mayoría proceden de los departamentos ubicados en el centro del país, como: Francisco Morazán y Comayagua (14.9%), Olancho (13.5%), como lo demuestra Peña y cols. (2007).

Siendo éstos los lugares más cercanos y de afluencia al Hospital, por ser el centro de referencia nacional a dónde son enviados los pacientes, para abordaje diagnóstico y tratamiento.

Gráfico 4. Estadío al diagnóstico de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

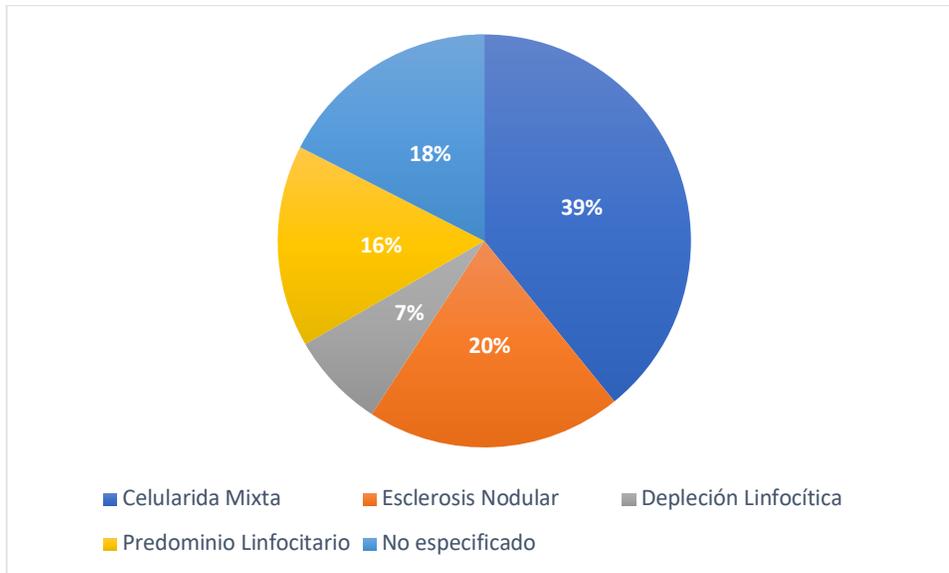


Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Con respecto al estadio clínico de presentación al diagnóstico se observa que 42 (35%) pertenece al Estadio III, 37 (31%) estadio II, 29 pacientes (24%) se encontraba en Estadio I, y 12 (10%) estadio IV. Ver Anexos, Tabla 4

Esto concuerda con los señalado por Castellanos y cols. en un estudio realizado en los centros de AHOPCA (Asociación de Hemato-Oncología de Centro América), dónde prevalecían los estadio II y III, al momento del diagnóstico. Lo cual demuestra que aún es necesario la detección oportuna, para evitar retrasos en el diagnóstico y mayor morbi-mortalidad asociada a estadios avanzados de la enfermedad.

Gráfico 5. Subtipo histológico al diagnóstico de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

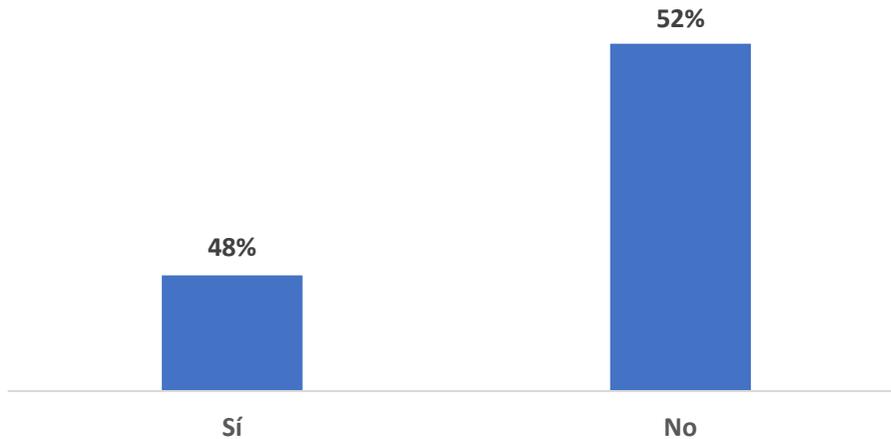


Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

El subtipo histológico observado incluye: 47 (39%) celularidad mixta, 24 (20%) esclerosis nodular, 21 (18%) no fue especificado, 19 (16%) predominio linfocitario, 9 (7%) depleción linfocitaria.

De igual manera descrito por Poonam (2016), y Castellanos (2014) que el subtipo celularidad mixta representa un 20%, y 40% respectivamente, manteniéndose en primer lugar. Siendo este subtipo más frecuente para los pacientes más pequeños, y sobretodoto relacionado al EBV.

Gráfico 6. Presencia de síntomas “B” al diagnóstico de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

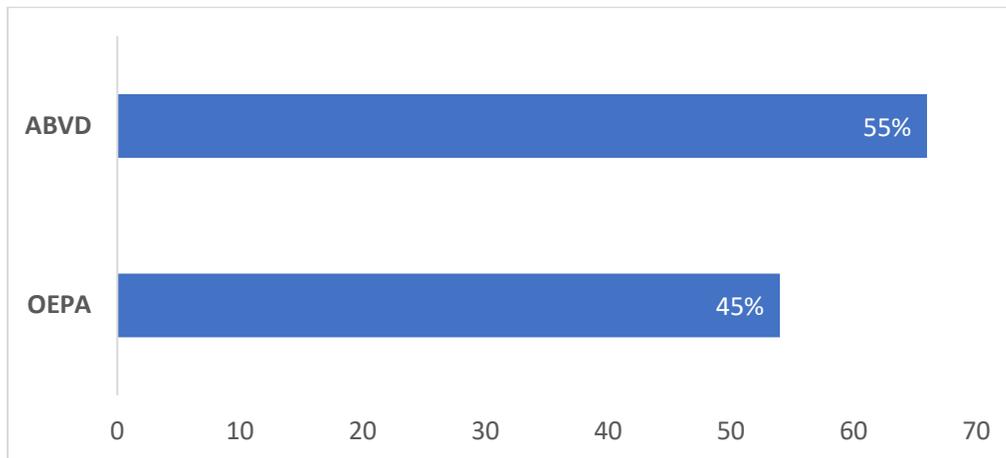


Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Se observa que 58 (48%) pacientes se presentaron con síntomas “B” al diagnóstico, en contraste con 62 (52%) que no los tuvieron.

Hessissen y cols. (2013) encontraron que 53% de los pacientes se presentaba con síntomas B al diagnóstico, consituidos por fiebre 38.3C, sin causa aparente, pérdida de peso mayor a 10% en 3 a 6 meses, y sudoración profusa, producto de la liberacion de citocinas inflamatorias, que compenen la fisiopatología de la enfermedad.

Gráfico 7. Esquema de tratamiento de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.



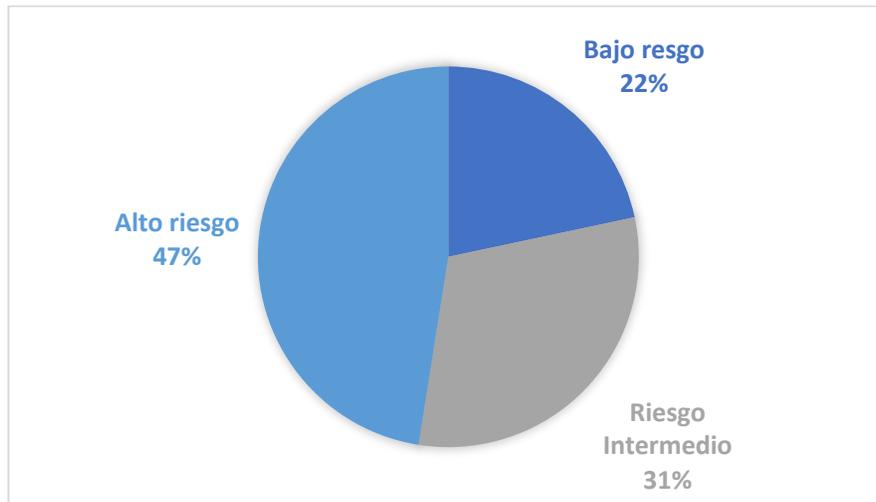
Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

En cuanto al esquema de tratamiento al cual fueron sometidos los pacientes, 66 (55%) recibió ABVD, y 54 (45%) OEPA.

Mauz-Körholz y cols. (2015) exponen los esquemas de tratamiento para pacientes con LH de alto riesgo, y para el esquema OEPA fueron incluidos más de 2100 pacientes de diferentes países europeos. En reportes locales Castellanos (2014) muestra la adaptación de este esquema para la región centroamericana y su uso en pacientes de estadíos avanzados.

Esto demuestra que para diferentes regiones del mundo, el esquema es bien tolerado y los resultados son favorables, aún para pacientes de alto riesgo.

Gráfico 8. Estratificación de riesgo de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.



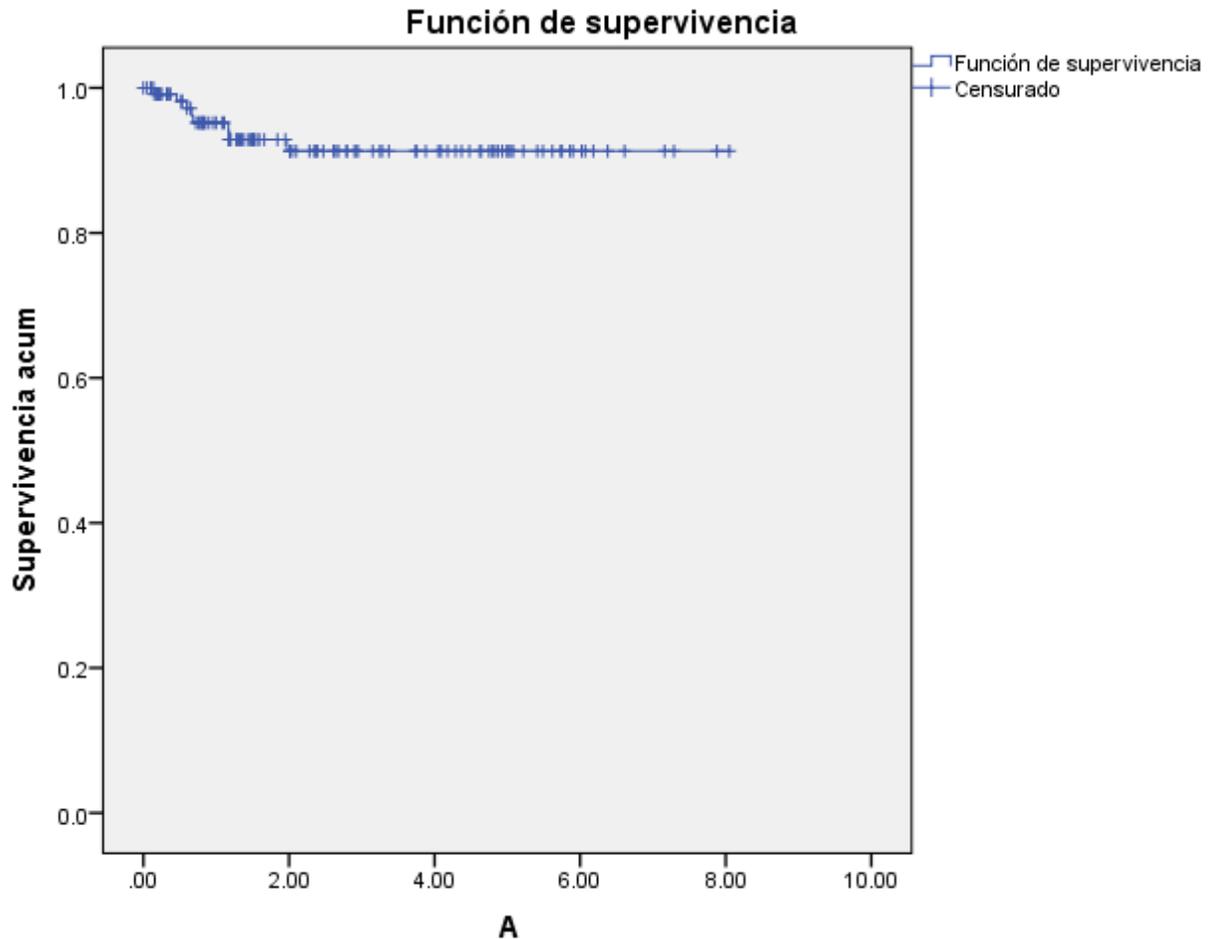
Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin

Se observa en alto riesgo 57 (48%) de los pacientes, 37 (31%) en riesgo intermedio, y 26 (22%) en Bajo riesgo.

De acuerdo a estudios previos realizados en otras regiones de bajos y medianos ingresos, Hessissen y cols. (2013) hasta el 86% de los pacientes se estratificaron en riesgo alto. Para Centro América, Castellanos y cols. (2014) situaron a un 54% de los casos con alto riesgo, por su forma de presentación clínica de acuerdo al estadio, enfermedad de bulky y síntomas B.

Demostrando de esta manera, que el impacto que tiene la detección oportuna, en el manejo del paciente con cáncer pediátrico; las demoras en reconocer los síntomas, las referencias tardías por parte de los médicos de primer contacto, y falencias en los sistema de salud, de los países de bajos ingresos, sigue representado un reto para llevar a cabo la identificación de la enfermedad en estadios más tempranos.

Gráfico 9. Curva de Kaplan Meier de función de supervivencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.



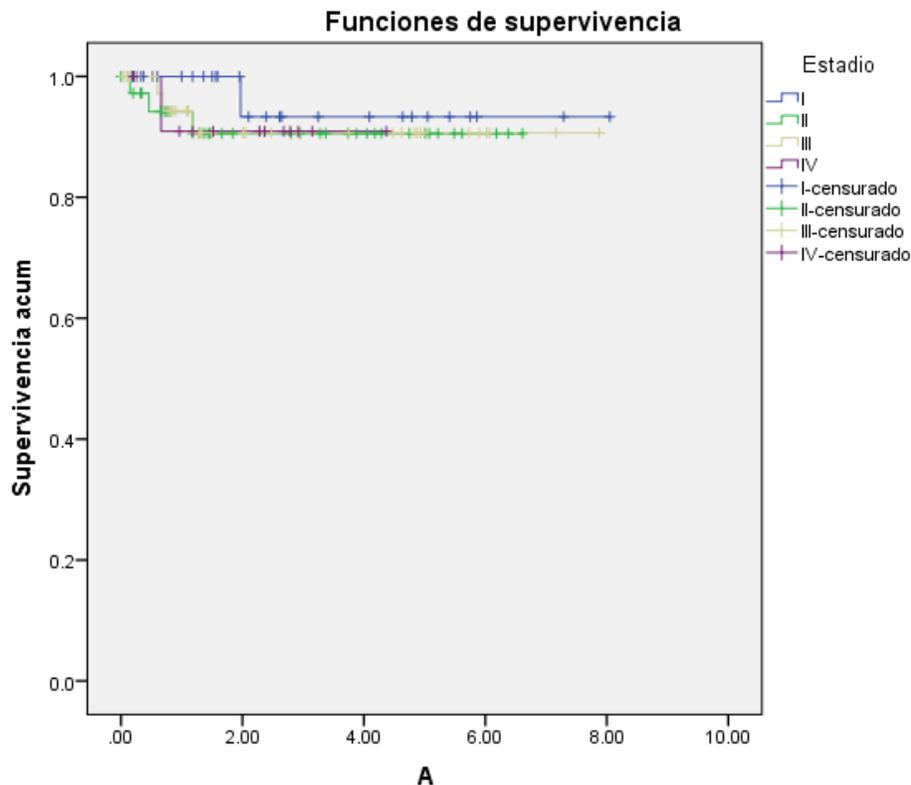
Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

La gráfica muestra una función de Supervivencia de los pacientes pediátricos con Linfoma Hodgking, en donde la supervivencia acumulada de 1, representa el 100% de los pacientes con vida que ingresaron a la cohorte construida. Analizando la curva de Kaplan-Meier se observa que en el tiempo mediano de 5 años (60 meses) hubo una supervivencia de 94%, lo que corresponde a 113 pacientes.

Reportes de la región demuestran sobrevida libre de eventos por arriba del 74%, Castellanos y cols. 2014, y en algunos grupos cooperativos, se demuestran las

sobrevividas por arriba del 90% para el LH. Con esto se refleja que los esquemas de tratamiento adaptados al riesgo individual por paciente permiten mejorar el pronóstico y condiciones de vida de los pacientes una vez finalizada la terapia oncológica.

Gráfico 11. Curva de Kaplan Meier de función de Supervivencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en relación al estadio clínico, en la CE de hematología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

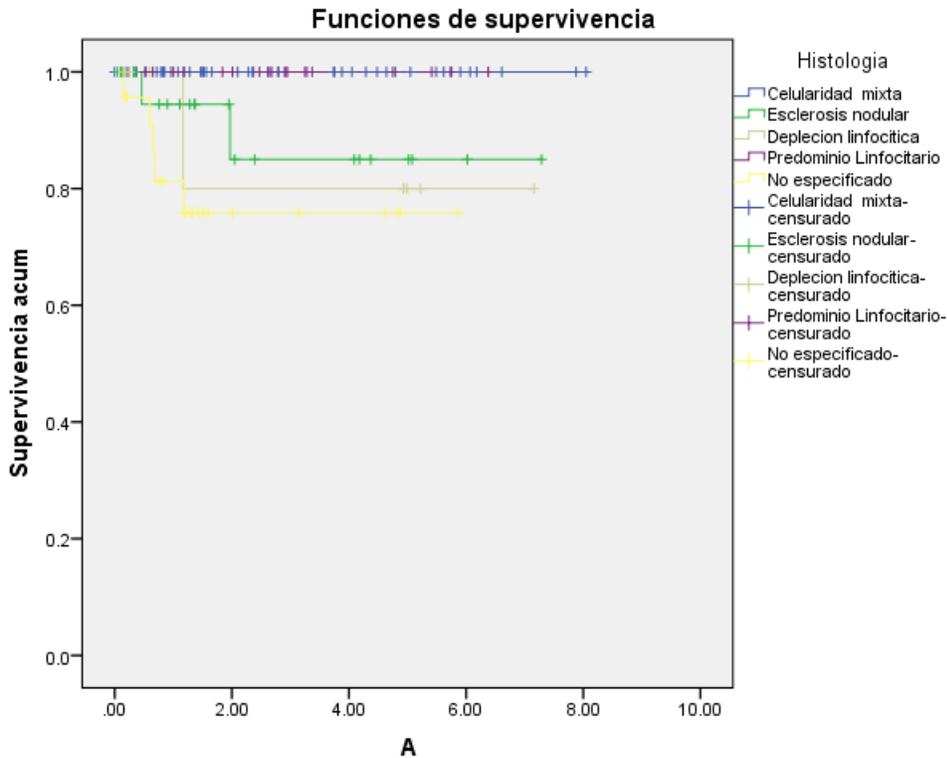


Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

La gráfica muestra una función de Supervivencia de los pacientes pediátricos con Linfoma Hodgking según al estadio clínico I, II, III y IV, en donde la función de supervivencia acumulada de 1, que representa el 100% de los pacientes con vida que ingresaron a la cohorte construida. Analizando la curva de Kaplan-Meier se observa que en el tiempo mediano de 5 años (60 meses), el estadio I tuvo más probabilidades de éxito con un 95% (114) de los pacientes que sobrevivieron, seguido de los estadios II, III y IV que fue de 90% de supervivencia, lo que corresponde a 108 pacientes.

En relación a otros reportes, de acuerdo a diferentes cohortes de pacientes, se han reportado sobrevida a 3 años del 100%, por Baez y cols. (1997)., por ende el mejor pronóstico para la sobrevida de pacientes con LH, es el estadio I.

Gráfico 12. Curva de Kaplan Meier de función de supervivencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en relación al subtipo histológico, en la CE de hematología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

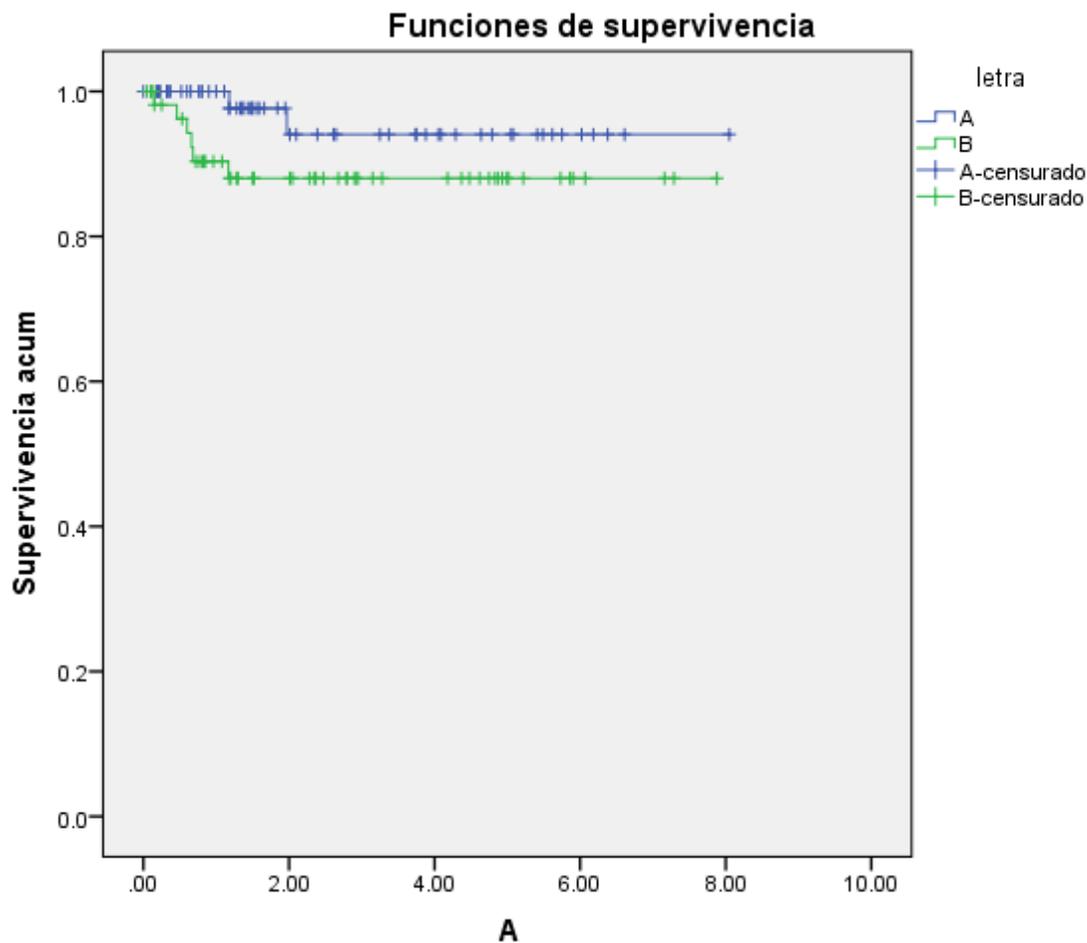


Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin

El subtipo histológico Celularidad mixta con 100% de sobrevida a los 5 años, se observó además en la mayoría de los casos estudiados, esto de acuerdo a los casos que quedaron dentro de la cohorte. El subtipo histológico de Esclerosis nodular tuvo en 2 momentos del tiempo una disminución total del aproximadamente el 15% de sus pacientes. El subtipo histológico con menos supervivencia fue el Depleción linfocítica con el fallecimiento del 20% de esos pacientes.

Similares estudios demuestran una mayor frecuencia de casos de celularidad mixta, como el tipo predominante en la región, Castellanos (2014), Baez (1997). Siendo aun incierta la causa por la cual predomina este subtipo histológico en la región, varias factores pueden verse involucrados como la revisión de la pieza por patólogos experimentado, hasta el cambios en las economías de la región, con respecto a los países de altos ingresos.

Gráfico 13. Supervivencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en relación a la presencia de Síntomas B, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Linfoma de Hodgkin

Por otro lado, la presencia de síntomas B, mostró una sobrevida de 90%. Sin embargo en el reporte de Castellanos y cols. (2014), la presencia o ausencia de síntomas B, no evidenció diferencias en las curvas de sobrevida libre de eventos.

En este estudio, de acuerdo a la clasificación patológica, el subtipo A tuvo una sobrevida mayor, en comparación al subtipo B.

IX. CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin que son atendidos en la CE de Hemato-oncología Pediátrica, se encuentran entre los 11 a 15 años, pertenecen al género masculino y son originarios de los departamentos de Francisco Morazán, Olancho, Comayagua y Choluteca.
2. En el momento del diagnóstico la forma de presentación clínica más frecuente incluyó: estadio III, sin síntomas B, y el subtipo histológico celularidad mixta. El esquema de tratamiento al que fueron sometidos los pacientes según estratificación de riesgo consistió en el llamado OEPA, para estadios avanzados.
3. La sobrevida a 5 años, de los pacientes que recibieron tratamiento y seguimiento en la CE, es del 94%. Manteniendo las sobrevidas más altas, los pacientes en estadios tempranos al diagnóstico, y en ausencia de síntomas B.

X. RECOMENDACIONES

A las autoridades gubernamentales

1. Debido al aumento en el número de casos de cáncer infantil, en el país, y siendo el LH la segunda neoplasia más frecuente, se deben garantizar políticas de atención y detección oportuna para el paciente pediátrico con sospecha de cáncer o enfermedad muy grave.
2. La creación de un centro de atención especializada al paciente pediátrico con cáncer, para el abordaje diagnóstico, tratamiento que cuente con la infraestructura requerida y recurso humano capacitado en el manejo de esta área, así como para el seguimiento de los sobrevivientes a largo plazo.
3. Contribuir al proceso de estudio e investigación de estas patologías que nos permitan establecer los factores asociados tanto genéticos como ambientales, sociodemográficos que favorecen la presencia del LH en nuestro país.

XI. BIBLIOGRAFIA

Baez F, Ocampo E, Conter V, et al. Treatment of childhood Hodgkin's disease with COPP or COPP-ABV (hybrid) without radiotherapy in Nicaragua. *Ann Oncol* 1997;8:247–250.

Castellanos E, Peña A, Alabi S, et al: A risk-adapted, response-based therapeutic regimen using OEPA/COPDAC for the treatment of children with high-risk Hodgkin lymphoma, from the Central American y Dominican Republic Group. *Klin Pädiatr* 226:111, 2014 (abstr O-18)

Castellanos EM, Metzger ME, Baez LF: A risk- adapted, response-based therapeutic regimen using a modified Stanford V approach for the treatment of children with high-risk hodgkin lymphoma, AHOPCA LH 2004, a therapeutic regimen from the Central America and Dominican Republic Association of Pediatric Hematology Oncology. *Blood* 95:S19, 2010 (suppl 4; abstr P066)

Carde et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. [J Clin Oncol](#). 2016 Jun 10;34(17):2028-36.

David Gómez-Almaguer, Oscar González-Llano, Valentine Jiménez-Antolinez & Andrés Gómez-De León (2019) Treatment of classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20:10, 1227-1234

Dörffel, W., Riepenhausenl, M., Lüders, H., Brämwig, J., & Schellong, G. (2015). Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. *Deutsches Arzteblatt international*, 112(18), 320–i. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0320>

Lanzkowsky P. Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma: Manual of pediatric hematology and oncology, 5th ed. Ed Elsevier 2011: 599-646

Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M y col. Linfoma de Hodgkin. Hematol Méx. 2019 abril-junio;20(2):124-130. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3101>

Mauz-Körholz et al Pediatric Hodgkin Lymphoma *J Clin Oncol* 33:2975-2985.

Sherief, L. M., Elsafy, U. R., Abdelkhalek, E. R., Kamal, N. M., Elbehedy, R., Hassan, T. H., Sherbiny, H. S., Beshir, M. R., & Saleh, S. H. (2015). Hodgkin lymphoma in childhood: clinicopathological features and therapy outcome at 2 centers from a developing country. *Medicine*, 94(15), e670. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000670>

Sierrasesúmaga L. Linfoma de Hodgkin y Linfomas no Hodgkin. En: Tratado de Oncología Pediátrica ,1er ed. Madrid:Editorial Pearson, 2006: 365-412.6.

Pizzo P, Poplack D. Hodgkin Lymphoma and Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in children. En: Principles and practice of pediatric oncology, 6th ed, Ed Wolters Kluwer, 2011: 638-82.7.

Hessissen, L., Khtar, R., Madani, A., El Kababri, M., Kili, A., Harif, M., Khattab, M., Sahraoui, S., Benjaafar, N., Ahid, S., Howard, S.C. and Benchekroun, S. (2013), Improving the prognosis of pediatric Hodgkin lymphoma in developing countries: A Moroccan society of pediatric hematology and oncology study. *Pediatr Blood Cancer*, 60: 1464-1469. doi:[10.1002/pbc.24534](https://doi.org/10.1002/pbc.24534)

ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de las variables.

Objetivo 1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con Linfoma Hondgkin.

Variable	Indicador	Definición operacional	Valores	Escala
Edad	Promedio o mediana de años. % por rango de edad.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio.	Edad en años Edad meses	Continua Ordinal
Género	%por género	Genero biológico del paciente	Masculino / femenino	Cualitativa Nominal dicotómica
Procedencia	Nombre de la localidad	Lugar dentro de un área de donde se origina la persona	Los 18 departamentos de Honduras	Nominal
Nivel socioeconómico	% por nivel	posición económica y social individual o familiar en relación a otras personas.	Pobre No pobre	Dicotómica

Objetivo 2. Precisar las características clínicas de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin.

Variable	Indicador	Definición operacional	Valores	Escala
Fecha de diagnóstico	Fecha	Fecha en que empezó el protocolo de tratamiento	Día/mes/año	Fecha
Estadio al Diagnóstico	% de estadio	etapa o período determinado de un proceso, así como el grado de extensión de algunas enfermedades	I II III IV	Nominal
Sistema de estadiaje	Nombre del sistema	Grado de extensión de un tumor maligno	Ann Arbor St. Jude	dicotómica
Subtipo histológicos	% del subtipo	Sub categoría de los linfomas	Hodgkin No hodgkin	dicotómica
Síntomas B	% de síntomas	Síntomas propios del Linfoma	A B	dicotómica
Protocolo de tratamiento	% de protocolo	Esquema de QT administrado	ABVD OEPA ICE	nominal
Brazo del tratamiento	% del brazo de tratamiento	Riesgo asignado de acuerdo a las características de la enfermedad	Bajo Intermedio Alto	Nominal
Segunda neoplasia	% segunda neoplasia	Cáncer secundario que se produce después de la cura de un proceso	Hematológica Tumor sólido	dicotómica

		neoplásico previo		
--	--	----------------------	--	--

Objetivo 3. Calcular la supervivencia de los pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin.

Variable	Indicador	Definición operacional	Valores	Escala
Eventos	% de eventos	Estado individual durante el seguimiento	Vivo Fallecido Abandono Vigilancia Recaída Perdido en el seguimiento	Nominal
Tiempo de seguimiento	Media \pm Desviación Estándar	Período de tiempo entre un suceso inicial y el evento final.	Meses años	Continua
Causa de muerte	% causa de muerte	Cualquier lesión enfermedad que produce un desarreglo fisiológico que resulta en la muerte.		Nominal
Fecha de inicio de protocolo	Fecha	Fecha en que empezó el protocolo de tratamiento	Día/mes/año	Fecha
Fecha de fin de protocolo	Fecha	Fecha en que finalizó el protocolo de tratamiento	Día/mes/año	Fecha

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos



CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
CIES- UNAN Managua



SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA HODGKIN EN HOSPITAL ESCUELA UNIVERSITARIO DE HONDURAS DEL 2010-2019.

FICHA N°: _____

1. Características sociodemográficas:

Expediente _____

Sexo _____

Fecha de nacimiento _____

Edad _____

Departamento _____

Nivel socioeconómico Pobre No pobre

2. Características clínicas:

Fecha de diagnóstico ____/____/____

Sistema de Estadaje Ann Arbor St. Jude

Estadío al Diagnóstico I II III IV

Subtipo histológico _____

Síntomas A Síntomas B

Protocolo de tratamiento: OEPA ICE ABVD

Brazo de tratamiento: Bajo Intermedio Alto

Segunda neoplasia: sí no Cuál _____

3. Seguimiento

Fecha inicio de Protocolo ____/____/____ Fecha de fin de protocolo ____/____/____

Tiempo de seguimiento _____

Eventos:

Vivo

Fallecido

Abandono

Vigilancia

Recaída

Perdido en el seguimiento

Fecha de recaída ____ / ____ / ____ Fecha de muerte ____ / ____ / ____

Causa de muerte _____

Anexo 3. Autorización para el estudio



Bulevar Suyapa Tegucigalpa M.D.C.
PBX: 2232-2316 / 2232-2322 / 2232-2526
Fax: 2232-2489

Tegucigalpa M.D.C. 13 de Marzo 2019
Oficio No. 05-2019-CEIC/HEU

Dra. Clarissa Aguilar.
Oncología Pediátrica
Su oficina

Estimada Dra. Aguilar

Tenemos el agrado de dirigirnos a usted a fin de informarle que el Comité de Ética e Investigación del Hospital Escuela Universitario; ha revisado y aprobado el protocolo del estudio sobre " Resultados y efectos a largo plazo entre los supervivientes de linfoma de Hodgkin" ; acordando que el mismo es viable desde el punto de vista ético.

Dr. Armando Peña
Coord. Comité de Ética e Investigación Científica
Hospital Escuela Universitaria

Dra. Lindsay Borjas Aguilar.
Miembro. Comité de Ética e Investigación Científica
Hospital Escuela Universitaria

Dra. Yeli Suyapa Jiménez Santos
Miembro Comité de Ética e Investigación Científica
Hospital Escuela Universitaria

Dr. Norman Gustavo Morales Alvarado
Miembro Comité de Ética e Investigación Científica
Hospital Escuela Universitaria

Dr. Carlos Sánchez Vásquez
Miembro Comité de Ética e Investigación Científica
Hospital Escuela Universitaria

Dr. Juan Carlos Barrientos Agustínuz
Miembro Comité de Ética e Investigación Científica
Hospital Escuela Universitaria

C.c. Dr. Víctor Muñoz, Director de Gestión Académica
C.c. Director de Posgrados/UNAH
C.c. Archivo

Anexo 4. Tablas y gráficos.

Tabla 1. Edad de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

Edad	N	%
0-5	20	16
6_10	38	31
11_15	55	45
16_18	7	8
Total	120	100

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con LH.

Tabla 2. Género de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

Género	N	%
Femenino	30	25
Masculino	90	75
Total	120	100

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con LH.

Tabla 3. Estadío al diagnóstico de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

Estado	N	%
I	29	24
II	37	30
III	42	35
IV	12	10
Total	120	100

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con LH.

Tabla 4. Subtipo histológico al diagnóstico de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

Subtipo Histológico	N	%
Celularida Mixta	47	39

Esclerosis Nodular	24	20
Depleción Linfocítica	9	8
Predominio Linfocitario	19	15
No especificado	21	18
Total	120	100

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con LH.

Tabla 5. Presencia de síntomas "B" al diagnóstico de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

Síntomas B	N	%
Sí	58	48
No	62	52
Total	120	100

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con LH.

Tabla 6. Esquema de tratamiento de los paciente con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

Esquema	N	%
OEPA	54	45
ABVD	66	55
Total	120	100

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con LH.

Tabla 7. Estratificación de riesgo de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

Riesgo	N	%
Bajo resgo	26	23
Riesgo Intermedio	37	30
Alto riesgo	57	47
Total	120	100

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con LH.