

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

Incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por linfoma de Hodgkin. Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Guatemala, julio 2017.

TESIS DE GRADO

NIKTE ANA SYLVIA RODAS MOLINA
CARNET 10082-10

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, AGOSTO DE 2017
CAMPUS CENTRAL

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

Incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por linfoma de Hodgkin. Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Guatemala, julio 2017.

TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

POR
NIKTE ANA SYLVIA RODAS MOLINA

PREVIO A CONFERÍRSELE
EL TÍTULO DE MÉDICA Y CIRUJANA EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADA

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, AGOSTO DE 2017
CAMPUS CENTRAL

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR

RECTOR: P. MARCO TULIO MARTINEZ SALAZAR, S. J.

VICERRECTORA ACADÉMICA: DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO

VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN: ING. JOSÉ JUVENTINO GÁLVEZ RUANO

VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA: P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS

SECRETARIA GENERAL: LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DECANO: DR. EDGAR MIGUEL LÓPEZ ÁLVAREZ

SECRETARIA: LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN

DIRECTOR DE CARRERA: MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN
LIC. ERICK MAURICIO CASTELLANOS ALQUIJAY

TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN
MGTR. EDGAR ENRIQUE CHAVEZ BARILLAS
MGTR. JUAN BELISARIO CABALLEROS ORDOÑEZ
MGTR. SANDRA ELIZABETH CONTRERAS LOY



Universidad
Rafael Landívar
77, Calle Jesuita en Guatemala

Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina
Comité de Tesis

**VISTO BUENO INFORME FINAL DE TESIS
ASESOR DE INVESTIGACION**

Guatemala, julio 2017

Comité de Tesis
Departamento de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me place informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado: ***Incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por linfoma de Hodgkin. Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Guatemala julio 2017*** del estudiante ***Nikté Ana Sylvia Rodas Molina*** con ***carne N° 1008210***, el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,

Dr. Mauricio Castellanos
Asesor de Investigación



Universidad
Rafael Landívar
Tradición Jesuita en Guatemala

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
No. 09765-2017

Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado de la estudiante NIKTE ANA SYLVIA RODAS MOLINA, Carnet 10082-10 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09740-2017 de fecha 23 de agosto de 2017, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

Incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por linfoma de Hodgkin. Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Guatemala, julio 2017.

Previo a conferírsele el título de MÉDICA Y CIRUJANA en el grado académico de LICENCIADA.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 29 días del mes de agosto del año 2017.



LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN, SECRETARIA
CIENCIAS DE LA SALUD
Universidad Rafael Landívar

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mis padres Victor Eduardo Rodas García y Sylvia Jeanette Molina Delgado, quienes me han apoyado incondicionalmente a lo largo de toda la carrera, así como me han llenado de amor y buenos momentos.

A mis hermanos, Andrea Guisselle Rodas Molina y Victor Eduardo Rodas Molina por siempre darme aliento para seguir adelante en mi camino y no dejarme vencer.

A mis sobrinos, Camila Adriana Rakhimova Rodas y Alisher Sherzodovich Rakhimov Rodas, a quienes amo infinitamente y han sido mi inspiración muchas veces.

A mis amigos, que más que eso son mis hermanos, por tantos años juntos y tantos momentos inolvidables.

A José Andrés Pineda Grajeda, por todo el apoyo y la motivación durante la etapa hospitalaria de la carrera.

Agradecimientos

A Dios: por acompañarme durante todo el camino, guiándome siempre y llenando mi vida de tantas bendiciones.

A mis padres: gracias por sus consejos, su experiencia y su ayuda en cuanto a mi vida profesional, han sido mi ejemplo a seguir desde mis primeros pasos. Espero en Dios llegar a ser algún día un buen médico, así como lo son ustedes.

A mis hermanos: gracias por su apoyo y su cariño día a día.

A mis sobrinos: gracias por darme tanta dicha y momentos inolvidables a su lado.

A mis amigos: gracias por su apoyo en los momentos más difíciles y tantas risas en los momentos más felices.

Al doctor Mauricio Castellanos y al licenciado Jorge Matute: por su guía y consejos en el trabajo de tesis.

Resumen

El linfoma de Hodgkin (LH) es diagnosticado cada año en 1100 niños y adolescentes menores de 20 años en los Estados Unidos, por lo que representa el tipo de cáncer más común en esta edad (2).

En la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), desde abril de 2000 hasta junio de 2008, se diagnosticaron 2140 pacientes con cáncer infantil, siendo el LH el 9.8% de los casos (3).

Aunque la agresividad del tratamiento ha disminuido la mortalidad por LH, se ha encontrado un aumento de efectos adversos a largo plazo, entre ellos enfermedad cardiovascular (6).

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por LH, en UNOP. El diseño del estudio es retrospectivo y descriptivo.

Los datos fueron recolectados de 195 expedientes médicos de pacientes de ambos sexos diagnosticados con LH y tratados en UNOP. El instrumento utilizado fue basado en los objetivos y variables a estudiar. Los datos obtenidos fueron ingresados, depurados y analizados en Microsoft Excel. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Chi cuadrado, con un nivel de confianza del 95% y odds ratio para evaluar el riesgo.

Los resultados obtenidos fueron una incidencia de cardiotoxicidad de 33.85%. El esquema de quimioterapia con mayor cardiotoxicidad fue Stanford V (modificado), OR: 2.84, triplicando casi, el riesgo de desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con este esquema quimioterapéutico.

Índice

Introducción	1
Marco Teórico	4
Objetivos	27
Metodología	27
Criterios de Inclusión y Exclusión	27
Definición y operacionalización de variables	28
Instrumentos	29
Plan de procesamiento y análisis de datos	30
Procedimiento	30
Alcances y Límites de la investigación	31
Aspectos Éticos de la Investigación	31
Resultados	32
Conclusiones	38
Recomendaciones	39
Bibliografía	40
.....	45
Anexo.....	45

1. Introducción

El Linfoma de Hodgkin, es uno de los linfomas de las células B. Su causa es aún desconocida, sin embargo, está asociado a infecciones por el virus Epstein-Barr. Usualmente se manifiesta como una linfadenopatía no dolorosa cervical, axilar o mediastinal. Los pacientes pueden presentar los clásicos síntomas B: pérdida de peso > 10% en los últimos 6 meses, sudoración profusa nocturna y fiebre. El diagnóstico está basado en la presencia de células Reed-Sternberg, que es la célula neoplásica característica, en biopsias de nódulos linfáticos u órganos extra linfáticos (1).

Cada año, el linfoma de Hodgkin es diagnosticado en 1100 niños y adolescentes menores de 20 años en los Estados Unidos; éste representa el tipo de cáncer más común entre los adolescentes. (2). En la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), desde abril de 2000 hasta junio de 2008, se diagnosticaron 2140 pacientes con cáncer infantil, siendo el linfoma de Hodgkin el 9.8% de estos casos (3). El tratamiento utilizado se basa en una modalidad de combinación y quimioterapia con múltiples agentes, lo cual ha logrado que éste tenga altas cifras de cura, hasta del 90% en etapas iniciales (1). Usualmente el régimen utilizado, combina quimioterapia y terapia con radiación (4). Los esquemas utilizados en la UNOP son ABVD, OEPA/COPDAC y STANDFOR V (modificado) (5).

Aunque, el tratamiento de cáncer pediátrico ha mejorado en los últimos años, y la mortalidad ha disminuido, se ha encontrado un aumento de los efectos adversos a largo plazo debido al tratamiento, como disfunción respiratoria, infertilidad, retrasos cognitivos, enfermedad cardiovascular y fallo renal (6). Las complicaciones cardiovasculares son conocidas desde 1967, cuando se reportaron los primeros casos de falla cardíaca en niños que recibían tratamiento por Leucemia. Las complicaciones cardíacas pueden ocurrir días o semanas tras el manejo, o en algunos casos meses o años después de terminar la quimioterapia. Entre las comunes está el aumento transitorio de las cifras tensionales, arritmias, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y pericardiopatía (7).

Las antraciclinas, el 5-fluorouracilo con su prodroga capecitabine, la ciclofosfamida, y el trastuzumab se asocian al desarrollo de insuficiencia cardíaca en el 20% de pacientes que los reciben como parte de su tratamiento (8). Las antraciclinas, son los agentes quimioterapéuticos a los que se asocia con mayor frecuencia la disfunción cardíaca en niños; las más utilizadas son la doxorubicina y daunorubicina. Durante o después de la administración, los pacientes pueden presentar toxicidad cardíaca aguda. Según Krischer et al., en un estudio de cohorte de 6493 pacientes, titulado "Experiencia de Grupo Oncológico Pediátrico" que

recibieron terapia oncológica con antraciclinas, confirmaron cardiotoxicidad temprana en 1.6% (6).

Se ha demostrado que los pacientes pueden llegar a presentar cardiotoxicidad tardía, atribuido a la terapia de radiación mediastinal. Las antraciclinas y la terapia con radiación tienen un efecto aditivo a otros padecimientos médicos. Se considera que la modalidad de terapia combinada que incluyen a la doxorubicina, como base del esquema de quimioterapia, asociada a la terapia de radiación, tiene mayor de riesgo de cardiotoxicidad (8).

El "Estudio de sobrevivientes al Cáncer Infantil" (CCSS) se estableció como un monitoreo de efectos adversos del tratamiento. Un estudio de cohorte, que siguió pacientes tratados de 1970 a 1986; demostró que existía un incremento en el riesgo de condiciones crónicas de salud en comparación con sus hermanos sanos. En un subanálisis de la población del CCSS, 14358 pacientes regresaron para monitoreo y vigilancia de salud cardiovascular, en el que 1.7% presentaban prevalencia de falla cardíaca congestiva, 1.6% anomalías de válvula y 1.3% enfermedad pericárdica. Este aumento del riesgo a desarrollar complicaciones cardíacas destacó la importancia del monitoreo en los pacientes que reciben tratamiento de cáncer pediátrico (6).

Mulrooney et al reportaron, en un seguimiento de cohorte de 10.367 adultos jóvenes, quienes sobrevivieron al cáncer infantil en Estados Unidos, una tasa de incidencia para insuficiencia cardíaca congestiva de 9.5 por cada 10.000 habitantes por año, 2.8 para infarto agudo de miocardio y 6.4 para alteraciones valvulares (37).

Este estudio pretende determinar la incidencia de cardiotoxicidad en los pacientes tratados por Linfoma de Hodgkin en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, tomando en cuenta que según lo mencionado anteriormente, los esquemas de terapia utilizados en esta institución, son ABVD, OEPA/COPDAC y STANDFORD V (modificado); los cuales utilizan antraciclinas como uno de los agentes quimioterapéuticos, así como terapia de radiación (4).

Los pacientes bajo tratamiento con alto potencial de cardiotoxicidad, requieren un monitoreo estricto durante y después de la terapia. Durante la terapia, se desean detectar signos tempranos de cardiotoxicidad, con el fin de tomar medidas que puedan de alguna manera reducir el riesgo de complicaciones cardíacas crónicas, sin modificar el efecto antitumoral de la terapia (6).

El producto de esta investigación servirá para establecer la importancia del monitoreo estricto de los pacientes con linfoma de Hodgkin durante la terapia, para

así detectar a tiempo signos tempranos de cardiotoxicidad, por medio de los ecocardiogramas realizados al inicio de la terapia y al finalizarla. Con esta medida se podría prevenir el aumento de riesgo de complicaciones cardíacas posteriores. También se pretende identificar las complicaciones cardíacas más frecuentes que presentan los pacientes, así como el esquema de terapia que causa más complicaciones.

2. Marco Teórico

2.1 Cáncer Pediátrico

El cáncer es una enfermedad que se origina por alteraciones genéticas. Un fenotipo maligno puede ser originado por alteraciones de los procesos celulares normales, tales como la transducción de la señal, la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN, el crecimiento y la diferenciación celular, la regulación de la traducción de señales, el envejecimiento celular o la apoptosis (9).

La localización, histología y pronóstico de los tumores pediátricos es diferente a la de los adultos (9). Los signos y síntomas son variables e inespecíficos y usualmente se atribuyen a otras causas. Los tumores tienden a originarse en estructuras viscerales profundas del organismo, en el parénquima o los órganos. Estos tumores se clasifican en 5 categorías en función del órgano, sistema o tejido implicado: el sistema linfohematopoyético, el sistema nervioso, el grupo embrionario, el tejido conjuntivo y el sistema gonadal (12).

Los distintos tipos de cáncer en los niños, se producen en edades específicas. Los tumores embrionarios y neuroblastomas suelen aparecer durante los 2 primeros años de vida; las leucemias linfoblásticas agudas, el linfoma no Hodgkin y los gliomas aparecen entre los 2 y 5 años de edad; los tumores óseos, el linfoma de Hodgkin, los tumores gonadales y de tejido conjuntivo predominan durante la adolescencia (12).

Durante los últimos años, la supervivencia de los pacientes pediátricos ha ido mejorando, de un 56% en el año 1974, a más del 81% en el año 2000. La mejora en el pronóstico se debe a las múltiples investigaciones que se han desarrollado, en busca de tratamientos novedosos que aumenten las tasas de supervivencia (9).

2.1.1 Tipos de Cáncer Pediátrico

En Guatemala, los tipos de cáncer pediátrico más común son: (10)

- Leucemias (47.5%)
- Linfomas (16%)
- Retinoblastomas (10.3%)

2.1.1.1 Leucemias

Las leucemias son los tumores malignos más frecuentes en los pacientes pediátricos. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 77% de los casos de leucemia infantil; la leucemia mieloide aguda (LMA) representa un 11%; la leucemia mieloide crónica (LMC) un 2 a 3% y la mieloide crónica juvenil (LMCJ) un 1 a 2% (13).

Las leucemias son un grupo de enfermedades malignas, en las que trastornos genéticos de determinada célula hematopoyética dan lugar a una proliferación clonal no regulada de células. La progenie de éstas tiene ventaja de crecimiento sobre los elementos celulares normales, que se debe a una mayor velocidad de proliferación y a una menor incidencia de apoptosis espontánea. Esto lleva a una interrupción de la función medular normal y con ello a una insuficiencia medular. Dependiendo del tipo de leucemia que presente el paciente, se evidenciará variación en el cuadro clínico, los hallazgos en pruebas de laboratorio y la respuesta al tratamiento (13).

2.1.1.1.1 Leucemia Linfoblástica Aguda

Epidemiología: la leucemia linfoblástica aguda, es la neoplasia más común diagnosticada en pacientes menores de 15 años. Es más frecuente en hombres que en mujeres y en personas de raza caucásica (14).

Patogénesis: en la mayoría de los casos no hay evidencia de una causa y no se detectan factores de riesgo. Esta enfermedad, está relacionada con algunos síndromes genéticos como el síndrome de Down; inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, como deficiencia de inmunoglobulina A; agammaglobulinemia y síndrome de Wiskott-Aldrich (14).

Algunos factores de riesgo son: (14)

- Ambientales: la exposición a rayos X en útero, o a reacciones nucleares.
- Ocupacionales: tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, y también por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes.
- Quimioterapia y radioterapia previas
- Uso de fármacos como la fenitoína
- Tabaquismo antes y durante el embarazo, y el consumo materno de alcohol durante el embarazo
- Dieta rica en nitratos

- Agentes infecciosos, principalmente virales

Manifestaciones Clínicas: el cuadro clínico está integrado con 5 síndromes descritos a continuación en el cuadro número 1 (15).

Cuadro No. 1 Manifestaciones Clínicas LLA				
Anémico	Neutropénico	Purpúrico	Infiltrativo	Metabólico
Palidez y síntomas de hipoxia como fatiga, irritabilidad, astenia, adinamia, somnolencia, secundarios a la disminución de la hemoglobina	Fiebre y/o procesos infecciosos persistentes o recurrentes, secundarios a neutropenia	Petequias púrpura, equimosis, epistaxis, gingivorragia u otras manifestaciones de sangrado secundarias a la trombocitopenia.	Dolor óseo, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, infiltración a piel, parótidas, encías, testículos, formación de tumores sólidos (cloromas); leucocitosis y masa mediastial.	Alteraciones bioquímicas que reflejan la carga tumoral total y son la consecuencia de la proliferación y destrucción excesiva de las células leucémicas.
Ojeda, J. et al. Leucemia Aguda Mieloblástica. [México D.F]: Oncogúa.				

Clasificación: en el cuadro número 2, se describe la clasificación Franco-Americano-Británica (FAB) de LLA, según su morfología (15).

Cuadro No. 2 Clasificación FAB de LLA			
	L1	L2	L3
Tamaño del núcleo	Pequeño	Grande	Grande
Patrón Nuclear	Regular con cromatina homogénea	Irregular con cromatina heterogénea	Regular con cromatina homogénea
Nucléolo	Poco prominente	Prominente	Prominente
Citoplasma	Escaso	Abundante	Abundante, basofilia, vacuolas grandes
Frecuencia	85%	14%	1%
Clasificación Franco-Americano-Británica (FAB) de LLA; según morfología			
Ojeda, J. et al. Leucemia Aguda Mieloblástica. [México D.F]: Oncogúa.			

Diagnóstico: se sospecha de una LLA cuando existan datos sugestivos de insuficiencia medular. La mayor parte de los pacientes presentan anemia y trombocitopenia. Los estudios de laboratorio convencionales no suelen revelar células leucémicas. Para confirmar el diagnóstico se debe realizar un estudio de médula ósea. Usualmente se realiza un aspirado medular, sin embargo, en ocasiones es necesaria una biopsia de médula ósea (13).

Al demostrar que más del 25% de las células medulares corresponden a una población homogénea de linfoblastos, se establece el diagnóstico. La estadificación se apoya en un estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) (13).

Tratamiento: depende del riesgo estimado de recidiva en cada paciente, el cual varía dependiendo el subtipo de LLA. En el cuadro número 3 se describen las fases del tratamiento para LLA (13).

Cuadro No. 3 Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda		
Primera Fase	Segunda Fase	Fase de Mantenimiento
<p>Inducción de la Remisión</p> <p>Tratamiento Inicial</p> <p>Erradicación de las células leucémicas de la médula ósea</p> <p>Duración de 4 semanas</p> <p>Administración de vincristina 1 vez a la semana, un corticoide y dosis repetidas de L-asparginasa nativa</p> <p>También se puede administrar citarabina o metotrexate por vía intratecal o ambos compuestos</p> <p>Pacientes de alto riesgo reciben 1 dosis semanal de daunomicina</p> <p>Remisión en 98% de los pacientes (persistencia de menos del 5% de blastos en la médula y la normalización del número de plaquetas y neutrófilos a las 4-5 semanas de tratamiento)</p>	<p>Centrada en el SNC</p> <p>Evitar recidivas posteriores a este nivel</p> <p>Quimioterapia intratecal repetida mediante punción lumbar mientras se realiza una quimioterapia intensiva a nivel sistémico</p> <p>Pacientes con factores que definan alto riesgo de recidivar en el SNC deben recibir además radioterapia craneoespinal</p>	<p>Remisión inducida</p> <p>Duración de 2-3 años</p> <p>Administración de fármacos 14-28 semanas</p> <p>Fármacos y pautas varían según el grupo de riesgo al que pertenezca el paciente</p> <p>Dosis diaria de mercaptopurina y 1 semanal de metotrexate, asociadas a dosis intermitentes de vincristina y un corticoide</p>
Ortega, M. Osnaya, M. Rosas, J. Leucemia Linfoblástica Aguda. Med Int Mex. 2007; enero-febrero; 23 (1): 26-33 (13).		

2.1.1.1.2 Leucemia Mieloide Aguda

Epidemiología: incidencia de 5 a 8 casos por cada 100000 individuos al año; 6500 niños y adolescentes por año en Estados Unidos. No existe diferencia entre hombres y mujeres, ni en población blanca o negra (16).

Patogénesis: caracterizada por la presencia de una población homogénea de células blásticas con rasgos similares a los que caracterizan estadíos precoces de diferenciación de la serie mielo-monocito-megacariocítica mayor del 30% de la celularidad medular en el aspirado o biopsia (13). Se presentan en precursores de células mieloides, eritroides, megacariocíticas y monocíticas. Son resultado de una transformación clonal de precursores hematopoyéticos por medio de la adquisición de re arreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas (16).

Se han asociado varios trastornos cromosómicos con la LMA, sin embargo, la mayoría de pacientes no identifica ningún factor predisponente de tipo genético o ambiental (13).

Algunos factores de riesgo son: (13)

- Radiación ionizante
- Fármacos quimioterapéuticos
- Solventes orgánicos
- Consumo de marihuana, alcohol y tabaco prenatal
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Determinados síndromes como: Síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, síndrome de Kostmann, síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Diamond-Blackfan, síndrome de Li-Fraumeni y la neurofibromatosis tipo 1

Manifestaciones Clínicas: los signos y síntomas se deben a la sustitución de la médula ósea por células malignas con la consiguiente insuficiencia medular. Los pacientes presentan todos o algunos de los síntomas típicos de LLA (13).

También pueden presentar signos y síntomas infrecuentes en LLA:

- Presencia de nódulos subcutáneos o lesiones aframbuesadas
- Infiltración de las encías
- Signos y datos analíticos de coagulación intravascular diseminada
- Masas bien delimitadas (cloromas o sarcomas granulocíticos)

Las masas están asociados a la variante M2 de la LMA con la translocación t(8;21). Los síntomas del SNC se encuentran con mayor frecuencia en la LLA. La presencia de organomegalia, es frecuente en subtipos con componente monoblástico y en aquellos con hiperleucocitosis (13).

Clasificación: en el cuadro No. 4, se describe la clasificación Franco-Americano-Británica de LMA, según su morfología, inmunofenotipo y citogenética (13).

Cuadro No. 4 Clasificación FAB de LMA	
Subtipo	Nombre Habitual
M0	Leucemia mieloblástica aguda con mínima diferenciación
M1	Leucemia mieloblástica aguda sin maduración
M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración
M3	Leucemia promieloblástica aguda
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Eritroleucemia
M7	Leucemia megacariocítica aguda

Clasificación Franco-Americano-Británica (FAB) de LMA; según morfología, inmunofenotipo y citogenética
Ortega, M. Osnaya, M. Rosas, J. Leucemia Linfoblástica Aguda. Med Int Mex. 2007; enero-febrero; 23 (1): 26-33.

Diagnóstico: se realiza por medio del estudio del aspirado y la biopsia de la médula ósea, en el cual muestran una médula hiper celular constituida por una proliferación monótona de células. Las características celulares, permiten catalogar el tipo de LMA, según la clasificación de FAB. Las técnicas de tinción identifican las células que contienen mieloperoxidasa, confirmando así el origen mieloide de la leucemia (13).

Tratamiento: un 80% de los pacientes logra la remisión con una quimioterapia agresiva con múltiples fármacos. El 10% muere por infección o hemorragia antes de alcanzar la remisión. El trasplante de médula ósea o de células madre entre hermanos compatibles, luego de la remisión del hermano que padece LMA, consigue una supervivencia prolongada libre de enfermedad en un 60 a 70% de los pacientes (13).

Cuadro No. 5 Fases de tratamiento para LMA		
Fase de Inducción	Fase de Consolidación	Fase de Mantenimiento
Daunorrubicina 60 mg/m ² por día/ 3 días Citarabina 100mg/m ² infusión continua por día/7 días (7+3) Remisión completa segundo 7+3 dependiendo de la tolerancia Neutropenia febril o prolongada, son indicaciones del uso de filgrastim	Al alcanzar remisión completa Citarabina 3g/m ² cada 12/horas los días 1, 3 y 5 por 3 a 4 ciclos, con intervalos de 28 a 35 días o a la recuperación hematológica Se puede ofrecer 7+3 o 5+2 dependiendo de la tolerancia	Respuesta completa después de la consolidación deben recibir cuidados de soporte y tratamiento sistémico paliativo 6-mercaptopurina 50mg/m ² semanal Ciclofosfamida 200mg/m ² semanal Vincristina 1.4mg/m ² mensual por 2 años
Ortega, M. Osnaya, M. Rosas, J. Leucemia Linfoblástica Aguda. Med Int Mex. 2007; enero-febrero; 23 (1): 26-33 (13).		

2.1.1.1.3 Leucemia Mieloide Crónica

Epidemiología: se presenta en un 2 a 3% de los casos de leucemias en pacientes pediátricos; un 99% de éstas presenta una translocación específica, t(9;22) (q34;q11), denominada cromosoma Filadelfia (13).

Patogénesis: la leucemia mieloide crónica, está relacionada con la exposición a radiaciones ionizantes (13).

Cuadro No. 6 Fases de la enfermedad	
Fase Crónica Inicial	Fase acelerada o "crisis blástica"
El clon de las células malignas condiciona un aumento del número de leucocitos circulantes con predominio de las formas maduras, pero con un número de granulocitos inmaduros incrementado Esplenomegalia que puede provocar dolor en hipocondrio izquierdo Anemia leve y trombocitosis Termina a los 3-4 años de su inicio Progres a fase acelerada	Elevación de recuentos celulares en sangre, no controlable con fármacos Aparición de otras manifestaciones: hiperuricemia y síntomas neurológicos
Ortega, M. Osnaya, M. Rosas, J. Leucemia Linfoblástica Aguda. Med Int Mex. 2007; enero-febrero; 23 (1): 26-33 (13).	

Manifestaciones Clínicas: inicialmente son síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga, pérdida de peso y anorexia; puede aparecer esplenomegalia. En la fase acelerada hiperuricemia y síntomas neurológicos (13).

Diagnóstico: se debe sospechar de una leucemia mieloide crónica ante la aparición de un número mayor de células mieloides condiferenciación a células maduras en sangre periférica y médula ósea. El diagnóstico debe confirmarse por medio de estudios citogenéticos que evidencien la presencia del típico cromosoma Filadelfia. Técnicas de biología molecular revelan una translocación, BCR-ABL, la cual es característica de la LMC (13).

Tratamiento: se ha diseñado un fármaco específicamente para inhibir la tirosinasa BCR-ABL, el imatinib mesilato; no existe mucha experiencia con el uso de éste en niños, sin embargo en adultos se ha utilizado y ha demostrado capacidad para producir respuestas importantes en más del 70% de los pacientes tratados. Los signos y síntomas incapacitantes pueden controlarse con hidroxurea en la fase crónica; por medio de éste se consigue normalizar el recuento leucocitario en manera gradual. El trasplante alogénico de células madre o de médula ósea potencia la posibilidad de curación hasta en un 80% (13).

2.1.1.1.4 Leucemia Mieloide Crónica Juvenil

Epidemiología: frecuente en niños menores de 2 años, representa menos del 2% en los casos de leucemia infantil (13).

Patogénesis: proliferación clonal de células madre hematopoyéticas; no suelen presentar el cromosoma Filadelfia (13).

Manifestaciones clínicas: inician con exantemas, adenopatías y esplenomegalia (13).

Diagnóstico: en sangre periférica se observa incremento del número de leucocitos circulantes; también se evidencia trombocitopenia y eritroblastos. El patrón que presenta la médula ósea es de mielodisplasia y los blastos representan menos del 30% (13).

Tratamiento: trasplante de progenitores hematopoyéticos (13).

2.1.1.2 Retinoblastoma

Epidemiología: es el tumor maligno, más común de la retina. Se presenta en 1 de cada 20 000 pacientes pediátricos. La incidencia anual es de 4 casos por cada millón. Se puede presentar a cualquier edad, sin embargo, un 90% de los casos son diagnosticados en la edad preescolar antes de los 5 años de edad. En los Estados Unidos son reportados de 250 a 300 casos nuevos por año, y a nivel mundial son aproximadamente 5 000 casos al año (18).

Patogénesis: los niños que presentan retinoblastoma en ambos ojos, tienen una mutación genética en uno de los cromosomas, RB1, la cual los predispone a desarrollar tumores de retina durante su infancia y otros tipos de cáncer a lo largo de su vida. El gen RB1, produce la fosfoproteína 110 kDa, que interactúa con otras proteínas involucradas en la regulación del ciclo celular, la diferenciación, y en el control de la estabilidad genómica (19).

Manifestaciones clínicas: aparece como una masa nodular gris traslucida o una masa blanca opaca, con líquido subretiniano. Según la etapa en la que se encuentre avanzada la enfermedad, así serán las manifestaciones clínicas encontradas. Entre las más comunes está el signo de pupila blanca o leucocoria, estrabismo, dolor o enrojecimiento ocular y cambios en la agudeza visual. Los niños que presentan la enfermedad, tienen riesgo de sufrir metástasis, que se desarrolla durante el primer año del diagnóstico; tumor intracraneal neuroblástico y cáncer secundario. En el 75% de los pacientes es unilateral y el otro 25% es bilateral (18).

Clasificación: se han desarrollado diferentes clasificaciones de retinoblastoma, para los fines de tratamiento puede ser categorizada como enfermedad intraocular o extraocular. La enfermedad intraocular puede limitarse a la retina o extenderse afectando el globo ocular, no se extiende a los tejidos cercanos u otras partes del cuerpo. La enfermedad extraocular se extiende a otros tejidos (18, 20).

Diagnóstico: algunas características clínicas y demográficas ayudan con el diagnóstico, como lo es la historia familiar positiva, la cual es sugestiva de retinoblastoma. La leucocoria y la disminución de la agudeza visual, están fuertemente relacionadas con el retinoblastoma (18).

La fundoscopia revela el tumor, con lesiones satélites en la retina, espacio subretinial y/o intravítreo. También se puede realizar un ultrasonido para identificar y analizar la masa intraocular; la heterogenicidad y calcificaciones, son evidencia suficientemente fuerte para el diagnóstico (21).

La tomografía computarizada es ideal para detectar calcificaciones intraoculares. La resonancia magnética cerebral y de órbitas es el método más sensitivo, delimita el nervio óptico y también el área pineal (21).

Tratamiento: el objetivo principal de la terapia es la supervivencia del paciente y el segundo objetivo es la preservación del globo ocular (20). Las modalidades de tratamiento se pueden clasificar:

Cuadro No. 8	
Modalidades de tratamiento	
Terapia focal	Crioterapia, fotocoagulación convencional con laser, termoterapia transpupilar, terapia fotodinámica y radioterapia
Radioterapia	Con haz externo
Quimioterapia sistémica	
Enucleación	
Espinoza, M. Retinoblastoma. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXVIII. 2011; sl; 596: 23-7	

Cuadro No. 9	
Clasificación de Reese-Ellsworth, para tratamiento conservador de Retinoblastoma	
Grupo I: Muy Favorable	a. Tumor único, < de 4 diámetros disciales, en o detrás del ecuador b. Tumores múltiples, no > de 3 diámetros disciales, en o detrás del ecuador
Grupo II: Favorable	a. Tumor único, 4-10 diámetros disciales en tamaño en o detrás del ecuador b. Tumores múltiples, 4 diámetros disciales, detrás del ecuador
Grupo III: Dudoso	a. Cualquier lesión anterior al ecuador b. Tumor único > a 10 diámetros disciales detrás del ecuador
Grupo IV: Desfavorable	a. Tumores múltiples, algunos > de 10 diámetros disciales b. Cualquier lesión que se extiende anteriormente a la ora serrata
Grupo V: Muy Desfavorable	a. Tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina b. Diseminación vítrea
Espinoza, M. Retinoblastoma. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXVIII. 2011; sl; 596: 23-7	

2.1.1.3 Linfomas

Los linfomas son enfermedades malignas, consecuencia de la proliferación neoplásica de las células linfoides. El proceso de malignización ocurre cuando la célula hematopoyética ya ha abandonado la médula ósea (MO). Se trata de un grupo heterogéneo de neoplasias, con múltiples formas de presentación clínica, que van desde formas pseudo-leucémicas, con afectación difusa del organismo, hasta otras puramente locales. Los linfomas suponen el tercer grupo de neoplasias por incidencia en la edad infantil (16, 17).

Epidemiología: se definen como una proliferación maligna de células de origen linfóide. Se reportan 13% de casos nuevos en Estados Unidos de América (EU) y 1450 casos nuevos por año en el Reino Unido. En el Hospital Infantil del Estado de

Sonora (HIES) se reportan hasta el año 2011, 168 casos (15.2%) de linfomas siendo la segunda causa de cáncer en este hospital. Ocupan el 10% de las neoplasias infantiles, con relación hombre: mujer 3:1. Incidencia de 1 por cada 100,000 habitantes por año en menores de 15 años y 3.6 casos por cada millón. Se dividen en 2 grandes grupos: Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin siendo este último más frecuente en un 60% de los casos (17).

Etiología: en los linfomas los factores asociados son: (16)

- Genéticos: síndrome proliferativo ligado al X, teniendo los hermanos 7 veces mayor riesgo
- Infecciosos: Virus de Epstein Barr, VIH
- Inmunodeficiencias: Síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, Síndrome Sjögren
- Condiciones médicas: amigdalectomía
- Exposición a radiaciones: irradiación tímica, irradiación vertebral
- Exposiciones ocupacionales: aserrín

Anatomía Patológica: en el Cuadro 10 se muestran las diferencias histológicas entre Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin (16).

Cuadro No.10
Diferencias Histológicas

Linfoma de Hodgkin	Linfoma No Hodgkin
Perdida de la arquitectura ganglionar	
Predominio linfocitario: Hiperplasia linfoidea de arquitectura difusa o nodular	Intraabdominal. Histología: No Burkitt 40%, Burkitt 35%, linfoblástica, patrón de cielo estrellado.
Esclerosis nodular: Nódulos linfáticos degenerativos en banda, células plasmáticas, eosinófilos, linfocitos, células Hodgkin o lacunares, pocas R-S	Enfermedad mediastínica. Histología: Linfoblástica.
Celularidad mixta: Fina red de colágeno, con PMN, múltiples células de R-S	Cabeza y cuello. Histología linfoblástica y tipo Burkitt. Células Grandes.
Depleción linfocitaria: Múltiples células de R-S.	

Vela.F. Pediatr Integral 2004;VIII(6):475-486.
R-S: Células de Reed Stenberg.
PMN: Polimorfonucleares.

Dentro de los subtipos del Linfoma de Hodgkin, la esclerosis nodular es el más frecuente en un 40%, se presenta en adolescentes en un 70% y se presenta como enfermedad cervical, supraclavicular y mediastínica. En segundo lugar se encuentra la celularidad mixta en 30% de los casos, es más frecuente en menores de 10 años y se presenta como enfermedad avanzada con extensión ganglionar. El subtipo de

predominio linfocitario se presenta en el 15% de casos, más frecuente en varones jóvenes y se asocia más a enfermedad localizada. La depleción linfocitaria en el 10% de los casos, más frecuente en pacientes con VIH, se presenta como enfermedad diseminada a hueso y médula ósea. Los linfomas No Hodgkin se derivan de precursores de células T o B y de células maduras T o B. El linfoma de precursores de células T (linfoblástico), 30% se asocian a masas en mediastino anterior con adenopatía torso superior. Linfoma de precursores de células B, se asocia a masa cutánea y masa en ganglios linfáticos aislados. El Linfoma de Burkitt (células B maduras), es el más frecuente en su forma esporádica 50%, con localización en abdomen principalmente en región ileocecal, puede presentarse como invaginación intestinal en niños mayores de 6 años. Linfoma anaplásico de células T ocupa 7-8%, con localización más frecuente en piel, tejidos blandos y hueso. El cuadro 11 muestra las diferencias clínicas de los linfomas (16).

Cuadro No.11
Diferencias clínicas entre Linfomas

Característica	Linfoma de Hodgkin	Linfoma No Hodgkin
Edad de presentación	Adolescente	Pre-escolar y escolar
Crecimiento ganglionar	Lento y progresivo máximo crecimiento en 4 semanas	Rápido y progresivo máximo crecimiento 3 a 5 días
Características ganglionares	Pétreo, conglomerado, satélites no doloroso, ganglios satélites	
Sitios de Afectación	Cuello, tórax, abdomen y partes blandas	Abdomen, tórax, cuello y otros sitios
Enfermedad	Localizada y extraganglionar	Sistémica y extraganglionar
Tipo Histológico	Células de Reed Sternberg	Linfoblastos tipo B y T
Localización	Adenopatías aisladas (60%)	Intraabdominales (60%) Mediastino (30%) Cabeza y cuello (15%) Anillo de Waldeyer, senos paranasales, laringe. Localización primaria de ganglios linfáticos, 25% de los casos, cervicales, supraclaviculares y axilares
Cuadro Clínico	Esplenomegalia Síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna) 20% Síntomas neurológicos en fases tardías (20- 30%) Hipertensión	Distensión abdominal y dolor, masa abdominal palpable, náusea, vómito, intususcepción hasta abdomen agudo. Disnea y tos. Síndrome de vena cava superior. Síndrome Mediastínico. Síndrome Derrame pleural 50%.

Vela.F. Pediatr Integral 2004;VIII(6):475-486.

Clasificación: una vez establecido el diagnóstico es necesario estadificar el tumor para determinar el tratamiento y pronóstico de los diferentes tipos de Linfomas. En el cuadro número 12 se describe la clasificación de Ann Arbor y de Murphy de los Linfomas (16).

Cuadro No.12
Clasificación de Linfomas

Clasificación Ann Arbor	Clasificación de Murphy
I. Nódulos en una sola cadena/estructura linfoidea	<p>Estadio I Tumor simple (extranodal) o área anatómica nodal con la exclusión de mediastino o abdomen.</p> <p>Estadio II Tumor simple (extranodal) con afectación ganglionar regional, 2 o más áreas nodales del mismo lado del diafragma, 2 o más tumores extranodales simples con o sin afectación ganglionar regional del mismo lado del diafragma, Localización primaria GI que puede ser resecable con o sin afectación de ganglios mesentéricos.</p> <p>Estadio III 2 tumores simples en distintos sitios del diafragma, 2 o más áreas nodales en ambos lados del diafragma. Primario, abdominales, intratorácico inoperables. Epidurales y paraespinales primarios.</p> <p>Estadio IV Cualquiera de los anteriores con afectación a médula ósea o SNC.</p>
II. 2 ó más cadenas linfáticas en mismo lado del diafragma	
III. Cadenas linfáticas en ambos lados del diafragma	
IV. Sitios extraganglionares	
A) Sin síntomas	
B) Fiebre, pérdida de peso, sudoraciones X Enfermedad "Bulky"	
E) Afectación extranodal contiguo a cadena ganglionar	

Vela.F. Pediatr Integral 2004;VIII(6):475-486.
GI:Gastrointestinal SNC: Sistema nervioso central «Bulky»: >10 cm de dimensión de ganglio involucrado o > 1/3 del diámetro del tórax(medido por radiografía)

Diagnóstico: examen minucioso del tamaño de los ganglios afectados en las diferentes áreas. En los exámenes de laboratorio se puede encontrar anemia, neutrofilia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa. El linfoma no Hodgkin puede cursar con síndrome de lisis tumoral con presencia de hiperkalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Los exámenes de gabinete son necesarios para la valoración del mediastino, se puede utilizar tele-radiografía de tórax y tórax lateral, tomografía axial computarizada (cuello, tórax, abdomen y pelvis) y gammagrafía con Ga 671. Siempre se requerirá de toma de biopsia para establecer diagnóstico etiológico y se realizará aspirado de médula ósea en Estadio III y IV o con presencia de síntomas B1 (16, 17).

Pronóstico: el pronóstico va a depender en primer lugar el tipo de linfoma por lo que es conveniente revisar por separado cada uno. En el Linfoma no Hodgkin las características más importantes para determinar su pronóstico son: el subtipo histológico del tumor, la extensión o carga tumoral de la enfermedad, el tipo de tratamiento aplicado y la respuesta al mismo. En el Linfoma de Hodgkin el pronóstico depende del estadio de la enfermedad, del volumen tumoral, histología, edad, y respuesta al tratamiento (17).

Tratamiento:

Linfoma de Hodgkin: es una de las formas de cáncer con mayor probabilidad de cura, con escalas de sobrevivencia que exceden el 98%; sin embargo, la

sobrevivencia a largo plazo es reducida principalmente por los efectos que tiene la terapia en el paciente. La disminución de esta ha resultado en el desarrollo de estrategias para identificar un balance óptimo entre el mantenimiento de la sobrevivencia y evitar complicaciones que pueda producir la terapia a largo plazo (2).

Para el tratamiento son eficaces la quimioterapia y la radioterapia; actualmente es utilizada una modalidad combinada de quimioterapia con o sin radioterapia a dosis bajas. El estadio de la enfermedad, la edad al momento del diagnóstico, la presencia o ausencia de síntomas B y la presencia de adenopatías hiliares o de enfermedad ganglionar voluminosa, van a determinar el tratamiento a utilizar. En el cuadro número 13, se describen los esquemas utilizados en la terapia de los pacientes pediátricos con linfoma de hodgkin (22).

Cuadro No. 13	
Esquemas de quimioterapia para pacientes tratados por Linfoma de Hodgkin	
ABVD	Dosorrubicina (adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbacina
ABVE (DBVE)	Doxorrubicina (adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido
VAMP	Vincristina, doxorrubicina (adriamicina), metotrexate, prednisona
OPPA ± COPP (mujeres)	Vincristina, prednisona, procarbicina, doxorrubicina (adriamicina), ciclofosfamida, vinblastina, prednisona, procarbicina
OEPA ± COPP (varones)	Vincristina, etopósido, prednisona, doxorrubicina (adriamicina), ciclofosfamida, vinblastina, prednisona, procarbicina
COPP/ABV	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbicina, doxorrubicina (adriamicina), bleomicina, vinblastina
BEACOPP (estadio avanzado)	Bleomicina, etopósido, doxorrubicina (adriamicina), ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbicina
COPP	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbicina
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina (adriamicina), vincristina, prednisona
ABVE-PC	Doxorrubicina (adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida
Cairo, M. Bradley, B. Linfoma. En: Kliegman, R. Jenson, H. Behrman, R. Stanton, B. Nelson Tratado de Pediatría. 18 ed: Saunders; p. 2123-28	

La respuesta al tratamiento puede ser evaluada por medio de criterios específicos, lo cual es determinante para corroborar la efectividad que tiene un esquema de tratamiento y comparar otros. En el cuadro número 14 se detallan los criterios de respuesta del International Working Group para linfoma (17).

Cuadro No. 14				
Criterios de respuesta del International Working Group para Linfoma				
Respuesta	Definición	Adenomegalias	Hígado y bazo	Médula Ósea
CR	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	PET negativo. Regresión a tamaño normal.	No palpables Desaparición de nódulos	Biopsia negativa Irrelevante si es positiva previa a tratamiento
PR	Regresión de enfermedad medible sin aparición de nuevos sitios	>50% de disminución en la suma del producto de los diámetros de las 6 mesas dominantes, sin incremento en tamaño de otros ganglios.	>50% de disminución en la suma del producto de los diámetros de los nódulos Sin incremento de tamaño del hígado o el bazo	
SD	Falla para lograr CR/PR o PD	PET positivo previo a tratamiento y uno o más PET positivos en los sitios involucrados previamente. PET positivo previo a tratamiento y PET positivo en los sitios previos de enfermedad, sin nuevos sitios en PET o CT.		
PD	Cualquier nueva lesión o incremento de más del 50% de sitios involucrados previamente	Aparición de nuevas lesiones, >1.5 cm en cualquier eje, >50% en la suma del producto de los diámetros de más de un ganglio o >50% en el diámetro mayor de un ganglio identificado previamente >1 cm en su eje corto. Lesiones PET positivas	>50% de incremento en la suma del producto de los diámetros de cualquier lesión previa	Nueva infiltración o recurrencia

Murrieta, H. Villalobos, A. García, S. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. Anales de Radiología México. 2009; enero-marzo; 1: 81-97
CR= Respuesta completa. **PR**= Respuesta parcial. **SD**= Enfermedad estable. **PD**= Progresión de la enfermedad. **PET**= Tomografía por Emisión de Positrones. **CT**= Tomografía Computarizada

Linfoma No Hodgkin:

La modalidad de terapia consiste principalmente en quimioterapia sistémica con múltiples fármacos y quimioterapia intratecal. La radioterapia es utilizada solamente en casos especiales, como en la afección del SNC en el LL, ocasionalmente en el LV, el síndrome agudo de VCS y las paraplejias agudas (22).

Los pacientes con riesgo de SLT, principalmente en los LB o LL avanzados o voluminosos, requieren de hidratación vigorosa y de inhibidor de la xantina oxidasa (alopurinol, 10 mg/kg/día vía oral, dividido en 3 tomas) o, con mayor frecuencia, una

oxidasa recombinante de uratos (rasburicasa, 0,2 mg/kg/día vía oral, una vez al día durante 1 a 3 días) (22).

En el cuadro número 15, se describen los esquemas de quimioterapia más utilizados para los pacientes con Linfoma no Hodgkin (23).

Cuadro No. 15	
Esquemas de Quimioterapia para Linfoma No Hodgkin	
R-CHOP	Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona
R-CVP	Rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona
R-bendamustina	Rituximab, bendamustina
FCR	Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab

Duncan, N. Lymphomas: current and future treatment options. [United Kingdom] The Pharmaceutical Journal. 2014; Oct 24

Esquemas de quimioterapia para tratamiento de Linfoma de Hodgkin utilizados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP)

Los esquemas utilizados en la UNOP son: (5)

- ABVD
- OEPA/COPDAC
- STANDFOR V (modificado)

ABVD

La terapia combinada con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina es el régimen de quimioterapia estándar para pacientes con linfoma de Hodgkin. La mielosupresión, principalmente la neutropenia, es común durante el tratamiento (24).

En el cuadro número 16, se observan los detalles del régimen de quimioterapia ABVD, la dosis, la vía de administración, día de administración, la frecuencia y número de ciclos de éste (25).

Cuadro No. 16
Régimen de quimioterapia ABVD

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Día	Premedicación	Frecuencia
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	1 Y 15	No es necesaria	Cada 28 días de 6 a 8 ciclos
Bleomicina	10,000 U/m ²				
Vinblastina	6 mg/m ²				
Dacarbazina	375 mg/m ²				

Cameron. L. ABVD for Hodgkin's Lymphoma. South East London, Cancer Network. [London] NHS. 2011. [accesado 16 de agosto de 2015] Disponible en: http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/36533/HD_ABVD_Protocol_V1.0.pdf

Mecanismos de acción

En el cuadro número 17, se presentan los mecanismos de acción de los medicamentos que forman parte del régimen ABVD (26-9).

Cuadro No. 17
Mecanismos de acción: Régimen ABVD

Medicamento	Mecanismo
Doxorrubicina	Medicamento antraciclino que utiliza dos mecanismos diferentes para ejercer su función sobre las células cancerosas, llevándolas a la disrupción del ADN que termina en la muerte celular de éstas (26). <ul style="list-style-type: none"> • Intercalación: Encaja entre las bases de ADN y bloquea la síntesis del ADN y su transcripción • Inhibición de enzimas: Inhibe la actividad de la topoisomerasa II, lo que provoca rompimientos en el ADN genómico
Bleomicina	Antineoplásico de tipo glucopeptídico que actúa produciendo radicales libres fuertemente reactivos, dando lugar a una fragmentación de cadenas de ADN (27).
Vinblastina	Inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, que da como resultado la interrupción de la división celular en la etapa de la metafase. También interfiere con el metabolismo de los aminoácidos que conducen del ácido glutámico al ciclo del ácido cítrico y a la urea (28).
Dacarbazina	Inhibe la síntesis de ADN y ARN mediante la formación de iones de carbono (29).

Cancerquest. Doxorubicina. [United States] Emory University. 2008.

Vademecum. Bleomicina. [España] Vidal Vademecum Spain. 2010.

Castro, I. et al. Medicamentos Citostáticos. Guía de utilización. 1ra ed. España. Enero 2006.

Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Dacarbazina. Pediamécum. Ed 2012. España.

Efectos Adversos Inmediatos (30)

- Dolor de pecho
- Reflujo gastroesofágico
- Disminución de conteo celular sanguíneo temporal
- Úlceras bucales: Pueden ocurrir, sin embargo, no son muy comunes
- Síntomas gripales: Duran algunos días tras recibir el tratamiento, entre estos síntomas se incluye la cefalea, fiebre, escalofríos, congestión sinusal, dolor muscular.
- Irritación nerviosa

- Náusea y vómitos
- Constipación
- Pérdida de cabello

Efectos Adversos a Largo Plazo (30)

- Daño cardíaco: principalmente por la Doxorubicina
- Daño pulmonar: no es tan común, es producido por la Bleomicina
- Infertilidad
- Menopausia
- Cambios en la circulación periférica: Síndrome de Raynaud, por la Bleomicina y la Vinblastina

OEPA/COPDAC

El régimen de quimioterapia OEPA/COPDAC (OEPA: vincristina, etoposido, prednisona y doxorubicina; COPDAC: ciclofosfamida, vincristina, prednisona y dacarbazina) es un derivado del régimen estándar OPPA/COPP (OPPA: vincristina, procarbazina, prednisona y doxorubicina; COPP: ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona) en el cual es reemplazada la procarbazina con etoposido y la dacarbazina por un régimen potencialmente menos gonadotóxico para los niños que padecen Linfoma de Hodgkin (31).

En la tabla número 18 se describen los medicamentos que forman parte del régimen quimioterapéutico, sus dosis, vía de administración y frecuencia.

Cuadro No. 18 Régimen Quimioterapéutico OEPA/COPDAC			
OEPA			
Medicamento	Dosis	Vía de administración	Día
Prednisona/Prednisolona	60 mg/m ² día dividida en 3 dosis	Vía Oral	1 y 15
Vincristina	1.5 mg/m ²	IV	1, 8 y 15
Doxorubicina	40 mg/m ²		1 y 15
Etoposido	125 mg/m ²		1 y 5
COPDAC			
Prednisona/Prednisolona	40 mg/m ² dividida en 3 dosis	Vía oral	1 y 15
Dacarbazina	250 mg/m ²	IV	1 y 8
Vincristina	1.5 mg/m ²		1 y 8
Ciclofosfamida	500 mg/m ²		1 y 8

Mauz-Korholz, C. et al. Procarbazine-Free OEPA-COPDAC Chemotherapy in Boys and Estándar OPPA-COPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: The GPOH-HD-2002 Study. JCO: 2010; Agosto 10; 28 (23); p: 3680-6

Mecanismos de Acción: en la tabla número 19 se listan los mecanismos de acción de los medicamentos que forman parte del régimen OEPA/COPDAC.

Cuadro No. 19 Mecanismos de acción: Régimen OEPA/COPDAC	
Medicamento	Mecanismo
Prednisona	Actúa controlando la velocidad de síntesis de proteínas. Reacciona con proteínas receptoras en el citoplasma de las células sensibles, formando un complejo esteroide receptor el cual sufre un cambio de conformación y el complejo se traslada al núcleo donde se une a la cromatina. La información transportada por el esteroide o más probablemente por la proteína receptora dirige al aparato genético hacia la transcripción de RNA.
Vincristina	Inhibe la formación de microtúbulos en el huso mitótico, dando como resultado la interrupción de la división celular en la metafase.
Doxorrubicina	Medicamento antraciclino que utiliza dos mecanismos diferentes para ejercer su función sobre las células cancerosas, llevándolas a la disrupción del ADN que termina en la muerte celular de éstas. <ul style="list-style-type: none"> • Intercalación: Encaja entre las bases de ADN y bloquea la síntesis del ADN y su transcripción • Inhibición de enzimas: Inhibe la actividad de la topoisomerasa II, lo que provoca rompimientos en el ADN genómico
Etoposido	Inhibe la síntesis ADN, parece producirse en la fase G2 del ciclo celular.
Dacarbazina	Inhibe la síntesis de ADN y ARN mediante la formación de iones de carbono.
Ciclofosfamida	Necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Las enzimas hepáticas convierten la ciclofosfamida en aldofosfamida y 4 hidroxíciclofosfamida y luego a acroleína y fosforamida, dos alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula.
Cancerquest. Doxorubicina. [United States] Emory University. 2008. Castro, I. et al. Medicamentos Citostáticos. Guía de utilización. 1ra ed. España. Enero 2006. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Dacarbazina. Pediamécum. Ed 2012. España.	

Efectos adversos Inmediatos: (32)

- Náusea
- Vómitos
- Pérdida de peso
- Caída de cabello

Efectos adversos a largo plazo: (32)

- Aumento del riesgo de malignidad secundaria
- Infertilidad
- Menopausia prematura
- Incrementa el riesgo padecimientos cardiacos

STANDFORD V (modificado)

El régimen STANDFORD V, incluye de 8 a 12 semanas de quimioterapia seguida por radiación. Éste régimen consiste en 7 drogas quimioterapéuticas, las cuales se encuentran descritas en el cuadro número 20 (33,4).

Cuadro No. 20				
Régimen Quimioterapéutico STANDFORD V				
Medicamento	Dosis	Vía de administración	Semana	Frecuencia
Mustina	6 mg/m ²	IV	1, 5 y 9	3 Ciclos de 28 días
Doxorrubicina	25 mg/m		1, 3, 5, 7, 9 y 11	
Vinblastina	6 mg/m ²			
Prednisolona	40 mg/m ^e	Oral	1 – 9	
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	2, 4, 6, 8, 10 y 12	
Bleomicina	5,000 U/m ²			
Etoposido	60 mg/m ²		3, 7 y 11	

ASWCS Haematology Chemotherapy Protocols. STANDFORD V. NHS. Julio 2008.

Mecanismos de acción: en el cuadro número 21 se listan los mecanismos de acción de los medicamentos del régimen STANDFORD V.

Cuadro No. 21	
Mecanismos de acción Régimen STANDFORD V	
Medicamento	Mecanismo
Mustina	La mustina se clasifica como un agente alquilante. Los agentes alquilantes alcanzan su mayor nivel de actividad durante la fase de reposo celular.
Doxorrubicina	Medicamento antraciclino que utiliza dos mecanismos diferentes para ejercer su función sobre las células cancerosas, llevándolas a la disrupción del ADN que termina en la muerte celular de éstas. <ul style="list-style-type: none"> • Intercalación: Encaja entre las bases de ADN y bloquea la síntesis del ADN y su transcripción • Inhibición de enzimas: Inhibe la actividad de la topoisomerasa II, lo que provoca rompimientos en el ADN genómico
Vinblastina	linhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, que da como resultado la interrupción de la división celular en la etapa de la metafase. También interfiere con el metabolismo de los aminoácidos que conducen del ácido glutámico al ciclo del ácido cítrico y a la urea
Prednisona	Actúa controlando la velocidad de síntesis de proteínas. Reacciona con proteínas receptoras en el citoplasma de las células sensibles, formando un complejo esteroide receptor el cual sufre un cambio de conformación y el complejo se traslada al núcleo donde se une a la cromatina. La información transportada por el esteroide o más probablemente por la proteína receptora dirige al aparato genético hacia la transcripción de RNA.
Vincristina	Inhibe la formación de microtúbulos en el huso mitótico, dando como resultado la interrupción de la división celular en la metafase
Bleomicina	Antineoplásico de tipo glucopeptídico que actúa produciendo radicales libres fuertemente reactivos, dando lugar a una fragmentación de cadenas de ADN
Etoposido	Inhibe la síntesis ADN, parece producirse en la fase G2 del ciclo celular.

Cancerquest. Doxorubicina. [United States] Emory University. 2008.
Vademecum. Bleomicina. [España] Vidal Vademecum Spain. 2010.
Castro, I. et al. Medicamentos Citostáticos. Guía de utilización. 1ra ed. España. Enero 2006.
Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Dacarbazina. Pediamécum. Ed 2012. España.

Efectos Adversos: (34)

- Aumento de peso por el uso de los esteroides
- Náusea
- Vómitos
- Pigmentación de la piel
- Fiebre
- Reacciones de hipersensibilidad
- Flebitis
- Mucositis
- Mielosupresión
- Toxicidad pulmonar

2.2 Cardiotoxicidad

La creación de nuevas opciones de terapia para el manejo de las neoplasias ha logrado aumentar la sobrevivencia de los pacientes que padecen estas enfermedades, sin embargo, también se ha generado un aumento de las complicaciones a largo plazo (7). El índice de mortalidad en pacientes pediátricos tratados por malignidad, ha disminuido en casi 40% entre 1975 y 1995 (6).

Se ha encontrado un aumento de los efectos adversos a largo plazo debido al tratamiento, como disfunción respiratoria, infertilidad, retrasos cognitivos, enfermedad cardiovascular y fallo renal (6).

Las complicaciones cardiovasculares son conocidas desde 1967, cuando se reportaron los primeros casos de falla cardíaca en niños que recibían tratamiento por Leucemia. Las complicaciones cardíacas pueden ocurrir días o semanas tras el manejo, o en algunos casos meses o años después de terminar la quimioterapia. Según “El Instituto Nacional de Cáncer” la cardiotoxicidad está definida como “la toxicidad que afecta al corazón”. Entre las alteraciones cardíacas comunes está el aumento transitorio de las cifras tensionales, arritmias, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y pericardiopatía (7).

Se considera que existe toxicidad cardiovascular si se cumplen 1 o más de los siguientes criterios (7):

- a) Cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección
- b) Presencia de síntomas de falla cardíaca
- c) Presencia de signos de falla cardíaca
- d) Disminución de menos del 5% de la fracción de eyección basal o fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 55% con síntomas

- e) Disminución de más del 10% de la fracción de eyección basal o fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 55% sin síntomas

Las antraciclina, han sido los principales agentes quimioterapéuticos asociados a complicaciones cardíacas, sin embargo, existen otros medicamentos que también pueden provocar lesión cardiovascular, como: ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino, carmustina, busulfan, mitomicina, paclitaxel, etopòsido, tenipòsido, los alcaloides de vinca, fluorouracilo, citarabina, amsacrina, asparginasa, treotonina, pentostatina (7).

Se ha demostrado que los pacientes pueden llegar a presentar cardiotoxicidad tardía, atribuido a la terapia de radiación mediastinal. Las antraciclina y la terapia con radiación tienen un efecto aditivo a otros padecimientos médicos. Se considera que la modalidad de terapia combinada que incluyen a la doxorubicina, como base del esquema de quimioterapia, asociada a la terapia de radiación, tiene mayor de riesgo de cardiotoxicidad (8).

Mecanismo de cardiotoxicidad

La lesión en el miocardio puede producirse por 2 mecanismos (7):

- Cardiotoxicidad tipo 1: Por antraciclina
- Cardiotoxicidad tipo 2: Por Trastuzumab

Antraciclina

Las antraciclina son antibióticos citotóxicos extraídos del hongo *Streptomyces*. Estas son efectivas contra neoplasias sólidas y hematológicas por lo que forman parte de muchos de los regímenes de terapia utilizados hoy en día. Las antraciclina más utilizadas son la doxorubicina y daunorubicina. Los principales factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad inducida por antraciclina son (6, 7):

- Dosis acumulada: Mayores de 550 mg/m² de doxorubicina
- Irradiación temprana o simultánea
- El uso de otros fármacos cardiotóxicos
- Enfermedad cardíaca previa

El daño que producen las antraciclina es multifactorial; por liberación de radicales libres, alteración en la homeostasis del hierro, cambios en el calcio intracelular y disfunción mitocondrial. El más conocido es por la liberación de radicales libres; la reducción del grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos lleva a la formación de un radical de semiquinona, el compuesto se oxida rápidamente generando radicales de superóxido los cuales dan lugar a la formación de peróxido de

hidrógeno; éste interacciona con el miocardio, el cual es susceptible a daño, debido a que tiene menor cantidad de superóxido dismutasa y catalasa que otros tejidos y su única defensa es la glutatión peroxidasa que se encuentra reducida por los medicamentos. La formación de un complejo hierro férrico con la doxorubicina, cataliza la reacción aumentando la generación de radicales libres y a su vez éstos van a contribuir en la conversión de hierro ferroso a férrico, lo cual no es más que un círculo vicioso que va llevar a la destrucción de las membranas mitocondriales, nucleares, la membrana celular y el retículo endoplásmico. El daño de éste produce descenso del calcio intracelular, produciendo disminución de la contractilidad (7).

El efecto cardiotoxico más frecuente por la terapia con antraciclinas, es la depresión de la contractilidad miocárdica. Un 10 a 15% de los pacientes tratados desarrollan cardiopatía hipoquinética. La toxicidad aguda, que se presenta durante la infusión de la quimioterapia, ocurre en un 0.4 a 41% de los pacientes, principalmente si existen alteraciones electrolíticas y se presentan como taquicardia sinusal, arritmia supraventricular, alteraciones de repolarización o extensión del segmento QT; el paciente se puede encontrar asintomático y las alteraciones pueden desaparecer horas después de discontinuar el medicamento (35).

Radioterapia

Pacientes que han recibido terapia con radiación mediastinal como parte de su terapia del linfoma de hodgkin, han demostrado toxicidad cardíaca tardía. Se ha demostrado que la modalidad de terapia combinada de antraciclinas y la radioterapia, tienen un efecto aditivo y supraaditivo de cardiotoxicidad a padecimientos médicos previos. Se considera que esta modalidad de terapia produce un aumento significativo del riesgo de cardiotoxicidad. Así mismo, la edad y el sexo son factores determinantes del riesgo a padecer de alguna enfermedad cardíaca (8).

Las presentaciones de daño cardíaco por radiación incluyen (6):

- Pericarditis
- Cardiomiopatía
- Enfermedad coronaria
- Enfermedad valvular
- Arritmias

Los pacientes que son expuestos a radiación torácica pueden desarrollar disfunción sistólica y/o diastólica, la cual es más común; también pueden desarrollar dilatación, hipertrofia y cardiomiopatía restrictiva. Las válvulas aórtica y mitral son las primeras afectadas, presentando fibrosis con o sin calcificación. La incidencia de daño cardiovascular, depende del tiempo de exposición a la terapia, la técnica de radiación y dosis (6).

Monitoreo

Todos los pacientes que requieran de tratamiento quimioterapéutico deben ser evaluados antes de iniciarlo; esta evaluación debe incluir factores de riesgo cardiovascular o las comorbilidades (7).

Durante la terapia es de suma importancia el monitoreo constante del paciente, con el fin de detectar signos tempranos de cardiotoxicidad y así poder realizar cambios pertinentes en la terapia que reduzcan el riesgo a desarrollar cardiotoxicidad, sin alterar la función de la quimioterapia (7).

La evaluación de las complicaciones cardíacas se realiza por medio de dos métodos invasivos

- La ecocardiografía
- La ventriculografía con radionúclidos

El ecocardiograma es una técnica de ultrasonografía con la que se pueden evaluar en tiempo real muchas condiciones, por lo que es recomendado por asociaciones americanas para monitorizar a los pacientes bajo tratamiento con antracíclicos. La ventriculografía por radionúclidos es un test funcional de medicina nuclear, realizado con la aplicación de eritrocitos marcados con un radiomarcador que luego se visualiza en la cámara gamma, lo cual permite evaluar la función sistólica y diastólica, sin embargo, este no permite obtener información de las estructuras cardíacas. El estándar de oro para detectar la cardiotoxicidad secundaria a la quimioterapia, es por medio de la biopsia endomiocárdica, en la que los principales hallazgos son la pérdida de miofibrillas, la presencia de vacuolas, la alteración de las líneas Z y la fibrosis (7).

3. Objetivos

General

- Determinar la incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por Linfoma de Hodgkin a través de ecocardiograma.

Específicos

1. Identificar los esquemas de terapia utilizados en UNOP en pacientes con Linfoma de Hodgkin de agosto 2004 a diciembre de 2014.
2. Caracterización epidemiológica de los pacientes.

4. Metodología

Diseño del estudio: Retroprospectivo y descriptivo

Población: Expedientes de pacientes diagnosticados con linfoma de Hodgkin y tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

Muestra: Expedientes de pacientes diagnosticados con linfoma de Hodgkin y tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, durante los meses de agosto 2004-Diciembre 2014. Total de 195 expedientes.

5. Criterios de Inclusión y Exclusión

Exclusión: Expedientes de pacientes diagnosticados con Linfoma de Hodgkin y tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica que no cuenten con ecocardiogramas y/o que no hayan estado bajo el régimen de tratamiento STANFORD V MODIFICADO, ABVD, OEPA/COPDAC.

6. Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
Sexo	Características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres	Dato obtenido de expedientes de pacientes	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Edad al momento del diagnóstico	Tiempo transcurrido en años, desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Información obtenida del expediente médico	Cuantitativa, razón	Edad en años
Departamento de residencia	Departamento de Guatemala en el que residen los pacientes	Información obtenida del expediente médico	Cualitativa, nominal	Departamento que aparece registrado en el listado de la Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia.
Régimen de quimioterapia	Combinación de fármacos utilizados para tratar una neoplasia	Información obtenida del expediente médico	Cualitativa, nominal	ABVD OEPA/COPDAC Standford V modificado
Terapia Combinada (Quimioterapia+Radioterapia)	Combinación de quimioterapia y radioterapia para tratar una neoplasia	Información obtenida del expediente médico	Cualitativa, nominal	Si No
Cardiotoxicidad	Daño sufrido por el corazón secundario al tratamiento de una neoplasia	<p>Cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección</p> <p>Presencia de síntomas de falla cardíaca</p> <p>Presencia de signos de falla cardíaca</p> <p>Disminución de menos del 5% de la fracción de eyección basal o fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 55% con síntomas</p> <p>Disminución de más del 10% de la fracción de eyección basal o fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 55% sin síntomas</p>	Cualitativa, nominal	Presente Ausente

Complicaciones cardiacas	Cambios patológicos en el funcionamiento o normal del corazón	Información obtenida de ecocardiogramas incluidos en el expediente médico	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> a. Insuficiencia tricuspídea b. Insuficiencia mitral moderada c. Insuficiencia tricuspídea moderada d. Insuficiencia pulmonar e. Insuficiencia aórtica f. Hipertensión pulmonar g. Hipercontractilidad h. Estado contráctil deprimido i. Dilatación de VI j. Estado de inotropismo incrementado k. Paredes de VI aumentadas de tamaño l. Función sistólica y diastólica deteriorada m. Mital con disfunción diastólica n. Fracción de eyección disminuida o. Estenosis valvular p. Derrame pericárdico q. Función sistólica y diastólica disminuida r. IAM s. Falla cardiaca t. Hipertrofia VI u. Hipertrofia VD v. VI con diámetro intracavitario aumentado w. Función diastólica disminuida x. Función sistólica y diastólica deteriorada y. Función sistólica limítrofe
Caso Incidente	Aparición de casos nuevos de cardiotoxicidad en pacientes tratados por LH en UNOP	Información obtenida de ecocardiogramas incluidos en el expediente médico	Cualitativa, nominal	Presente Ausente

7. Instrumentos

Para la recolección de datos, basados en los objetivos y variables, se utilizaron los expedientes médicos de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin durante agosto 2004 a diciembre 2014. Una vez obtenidos los expedientes médicos se ingresaron los datos en una plantilla de Microsoft Excel para ser depurados y recolectados los datos para su posterior análisis y reporte. (Ver anexo).

8. Plan de procesamiento y análisis de datos

1. Se elaborará una plantilla en Microsoft Excel para ingresar y recopilar los datos de los expedientes clínicos de cada paciente, clasificando la información obtenida.
2. Una vez sea recopilada la información, los resultados se analizarán acorde a los objetivos y las variables del estudio. Se realizará un análisis descriptivo calculando las medidas de tendencia central y cálculos de intervalos de confianza de 95%. Se utilizará la prueba de Chi cuadrado y Odds ratio para la evaluación de riesgo.
3. Se presentarán en tablas y graficas los resultados de los datos recopilados en base a los objetivos y variables planteadas. Se describirá también la incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por Linfoma de Hodgkin y sus características clínicas y epidemiológicas.

9. Procedimiento

Primera etapa: Obtención del aval del comité de tesis de la facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rafael Landívar y la autorización de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

Segunda etapa: Previo a la recolección de datos se escogerán 10 expedientes médicos para validar el instrumento, observar cualquier dificultad para recolectar los datos y se corregirán los errores encontrados.

Tercera etapa: Se identificarán los expedientes de los pacientes tratados por Linfoma de Hodgkin durante agosto del 2004 a diciembre del 2014.

Cuarta etapa: Una vez identificados los expedientes médicos que serán utilizados se recopilarán y tabularán los datos de acuerdo a los objetivos y variables definidas.

Quinta etapa: Una vez se hayan recopilado los datos se hará el análisis descriptivo y estadístico de acuerdo con el tipo de variable.

Sexta etapa: Elaborar un informe escrito con los resultados obtenidos para presentar al comité de tesis de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rafael Landívar y se dará una copia escrita a las autoridades de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

10. Alcances y Límites de la investigación

Alcances: Este estudio evaluará a un grupo de pacientes poco estudiado, lo cual brindará información clínica y epidemiológica sobre los pacientes tratados por Linfoma de Hodgkin, con el objetivo de identificar las complicaciones cardiovasculares más frecuentes asociadas a los esquemas de tratamiento utilizados en el manejo de la patología en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

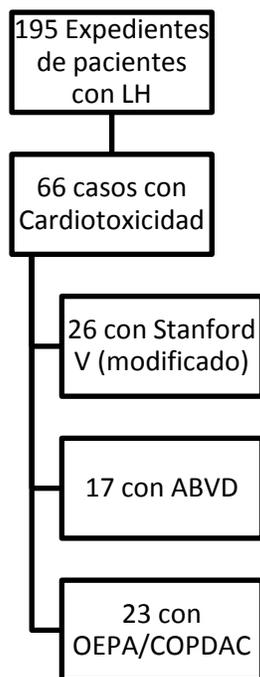
Límites: Los datos obtenidos a partir de esta investigación serán válidos únicamente para los pacientes tratados por Linfoma de Hodgkin en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

11. Aspectos Éticos de la Investigación

Toda la información recolectada de los expedientes médicos se usará exclusivamente para interpretar y analizar los mismos. No se publicará el nombre de ninguno de los pacientes estudiados y la información obtenida será compartida únicamente con el comité de tesis de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rafael Landívar y las autoridades de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

12. Resultados

Flujograma de Expedientes



Se identificaron 195 casos de Linfoma de Hodgkin en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, durante los años 2004 a 2014. En 66 de estos casos se encontraron complicaciones cardíacas. 26 de los casos recibieron tratamiento con el esquema Stanford V (modificado), 17 con ABVD y 23 con OEPA/COPDAC.

Incidencia de Cardiotoxicidad en pacientes tratados por Linfoma de Hodgkin en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, durante agosto 2004 a diciembre 2014



Tabla No. 1 Distribución proporcional por tipo de Cardiotoxicidad en pacientes tratados por Linfoma de Hodgkin en UNOP					
	Total	Casos	Clasificación	Casos según tipo	% (IC 95%)
Cardiotoxicidad	195	66	Hipercontractilidad	26	13.33 (9 - 19)
			Insuficiencias Valvulares	23	11.79 (8 - 17)
			Derrame Pericárdico	18	9.23 (6 - 14)
			Dilatación de VI	6	3.08 (1 - 7)
			Otros*	16	8.21 (5 - 13)

Fuente: Informe Final Incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por LH en UNOP. Guatemala, julio 2017.
 *Estado contráctil deprimido, fracción de eyección límite, estado de inotropismo incrementado, paredes VI aumentadas de tamaño, entre otras.

Tabla No. 2 Esquemas Quimioterapéuticos utilizados en pacientes con diagnóstico de LH en UNOP				
Esquemas Quimioterapéuticos	Casos (n=195)	Cardiotoxicidad (n=66)	X ²	OR
Stanford V	50 (25.64%)	26 (52%)	P=0.00648	2.84
ABVD	66 (33.84%)	17 (25.75%)		
OEPA/COPDAC	79 (40.51%)	23 (29.11%)		

Fuente: Informe Final Incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por LH en UNOP. Guatemala, julio 2017.

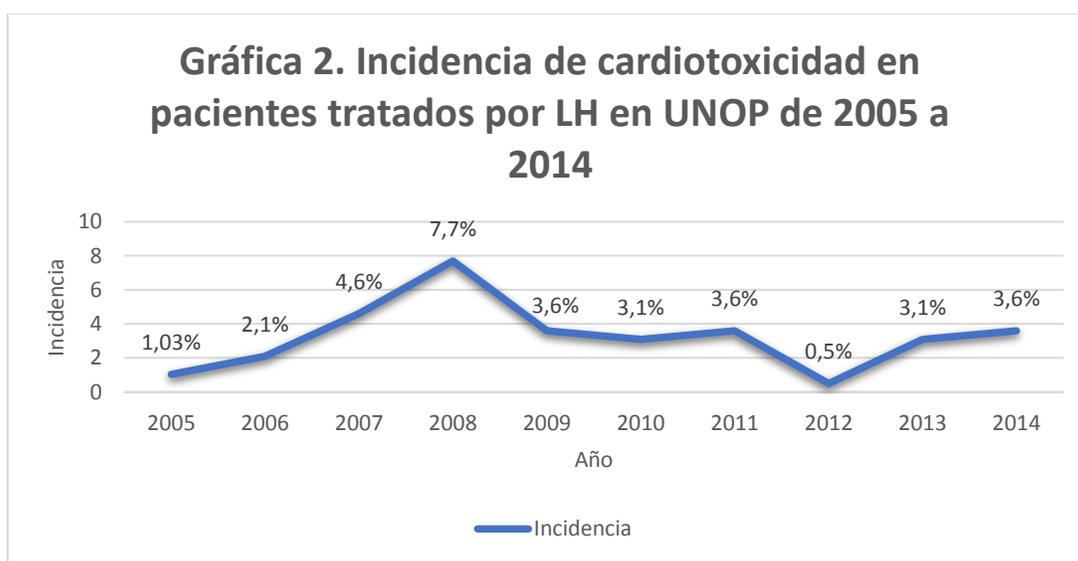


Tabla No. 3 Terapia combinada en pacientes tratados por LH en UNOP			
Quimioterapia + radioterapia	Casos (n=195)	Cardiotoxicidad (n=66)	χ^2
		169	55 (32.54%)

Fuente: Informe Final Incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por LH en UNOP. Guatemala, julio 2017.

Tabla No. 4 Regresión Logística. Pacientes con diagnóstico de LH en UNOP	
Régimen Quimioterapéutico	P=0.01252

Fuente: Informe Final Incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por LH en UNOP. Guatemala, julio 2017.

Tabla No. 5 Caracterización demográfica de pacientes tratados por LH en UNOP			
Variable	Clasificación	Casos (n=195)	Cardiotoxicidad (n=66)
Menores de 10 años	0-9 años 11 meses	126	42 (33.33%)
	Mayores de 10 años	10 años – 18 años	69
Sexo	Femenino	46	13 (28.26%)
	Masculino	149	53 (35.57%)
Lugar de residencia	Alta Verapaz	4	2 (3.03%)
	Baja Verapaz	3	3 (4.54%)
	Chimaltenango	8	3 (4.54%)
	Chiquimula	6	2 (3.03%)
	Escuintla	5	1 (1.51%)
	Guatemala	53	14 (21.21%)
	Huehuetenango	14	5 (7.57%)
	Izabal	4	2 (3.03%)
	Jutiapa	6	4 (6.06%)
	Petén	4	0
	Quetzaltenango	13	3 (4.54%)
	Quiché	16	6 (9.09%)

	Retalhuleu	6	2 (3.03%)
	Sacatepequez	13	4 (6.06%)
	San Marcos	16	8 (12.12%)
	Santa Rosa	5	1 (1.51%)
	Sololá	4	1 (1.51%)
	Suchitepequez	4	2 (3.03%)
	Totonicapán	2	0
	Zacapa	6	3 (4.54%)
Fuente: Informe Final Incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por LH en UNOP. Guatemala, julio 2017.			

Análisis de Resultados

Incidencia

La incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados por LH en UNOP fue de 33.85%. Mulrooney et al reportaron, en un seguimiento de cohorte de 10.367 adultos jóvenes, quienes sobrevivieron al cáncer infantil en Estados Unidos, una tasa de incidencia para insuficiencia cardiaca congestiva de 9.5 por cada 10.000 habitantes por año, 2.8 para infarto agudo de miocardio y 6.4 para alteraciones valvulares; además se describe una prevalencia acumulada a 30 años de 4.1% para insuficiencia cardiaca congestiva, 4% alteraciones valvulares y 3% pericarditis. En este estudio, se demuestra que un 34% de los pacientes que son tratados por LH pueden desarrollar cardiotoxicidad, poniendo en manifiesto la importancia del monitoreo cardiaco durante y después de recibir el tratamiento quimioterapéutico, con el fin de detectar a tiempo signos tempranos de cardiotoxicidad y así poder tomar medidas que reduzcan el riesgo de complicaciones cardiacas, sin modificar el efecto antitumoral de la terapia (37, 6).

Caracterización clínica

Entre los factores que atribuyen al desarrollo de cardiotoxicidad, en pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, se encuentra el tipo de esquema quimioterapéutico, con el cual son tratados. En el estudio se encontró una asociación entre el régimen quimioterapéutico, y el desarrollo de cardiotoxicidad ($P=0.00648\%$). Según la regresión logística, el esquema quimioterapéutico, es el único relacionado con el desarrollo de cardiotoxicidad ($P=0.01252$). Se demostró que los pacientes bajo el régimen Stanford V (modificado), pueden llegar a triplicar el riesgo de cardiotoxicidad ($OR:2.84$).

Las antraciclinas y la terapia con radiación tienen un efecto aditivo a otros padecimientos médicos, entre ellos las enfermedades cardiovasculares. De los 195 pacientes tomados en cuenta para el estudio, 169 de ellos recibieron terapia combinada (Quimioterapia + Radioterapia), quienes solamente 55 presentaron cardiotoxicidad. No se encontró asociación entre los pacientes que recibieron terapia combinada y el desarrollo cardiotoxicidad ($P=0.37$).

Se encontraron 26 tipos de complicación cardíaca en los 66 casos reportados con cardiotoxicidad asociada a quimioterapia, teniendo algunos de ellos más de 1 complicación reportada en los ecocardiogramas realizados a lo largo del tratamiento en UNOP. Una tercera parte de la población tomada para el estudio presentó al menos una de estas complicaciones. En nuestro país debido al nivel socioeconómico, el presentar una complicación cardíaca representa cambios no solo en el estilo de vida sino también puede poner la economía de la familia en riesgo.

Caracterización epidemiológica

Los 195 pacientes estudiados se dividieron en 2 grupos por edad:

- a. Menores de 10 años: 42 casos de cardiotoxicidad
- b. Mayores de 10 años: 24 casos de cardiotoxicidad

Según el análisis estadístico, no existe relación entre la edad y la presencia de cardiotoxicidad en los pacientes tratados por LH.

De los 66 casos reportados con cardiotoxicidad asociada a régimen quimioterapéutico, 13 de ellos eran pacientes de sexo femenino, 19.70% (11.75% - 30.98%), y 53 de sexo masculino 80.30% (69.02% - 88.25%). No se encontró asociación entre el sexo y el desarrollo de cardiotoxicidad ($P=0.38$).

Los pacientes estudiados provenían de diferentes departamentos del país. Los 4 departamentos principales fueron:

- a. Guatemala: 27.18%
- b. San Marcos: 8.21%
- c. Quiché: 8.21%
- d. Huehuetenango: 7.18%

La incidencia de cardiotoxicidad por antraciclina va de un 18% al 26%, pudiendo llegar hasta 36% en pacientes con dosis acumuladas que superan $600\text{mg}/\text{m}^2$. Los esquemas de terapia para los pacientes con cáncer contienen antraciclina, agentes citotóxicos efectivos contra neoplasias sólidas y hematológicas. Las más utilizadas son la doxorubicina y daunorrubicina. En los esquemas estudiados para esta investigación. Stanford V (modificado), OEPA/COPDAC y ABVD, se puede encontrar como parte de ellos doxorubicina. Además, también se encuentran como parte de los esquemas ciclofosfamida y etopósido, que igualmente han sido asociados a cardiotoxicidad, aunque con menor frecuencia. (38, 6, 7).

Se ha demostrado que los pacientes pueden llegar a presentar cardiotoxicidad tardía, atribuido a la terapia de radiación mediastinal. Aunque se considera que la terapia combinada que incluye a la doxorubicina, como base del esquema de quimioterapia, asociada a la terapia de radiación, tiene mayor riesgo de cardiotoxicidad, en este estudio no se encontró asociación alguna entre los pacientes que recibieron terapia combinada y el desarrollo de cardiotoxicidad (8).

13. Conclusiones

1. La incidencia media anual de cardiotoxicidad en pacientes tratados por linfoma de Hodgkin en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, durante agosto 2004 a diciembre de 2014 es de 3.29%.
2. Los esquemas de quimioterapia utilizados en UNOP durante agosto 2004 a diciembre de 2014 fueron Stanford V modificado (25.64%), ABVD (33.85%) y OEPA/COPDAC (40.51%).
3. El esquema quimioterapéutico Stanford V (modificado) presentó mayor cardiotoxicidad (52%), triplicando el riesgo de ésta en los pacientes bajo tratamiento (OR: 2.84).
4. Las principales complicaciones cardiacas encontradas fueron hipercontractilidad (13.33%), insuficiencias valvulares (11.79%), derrame pericárdico (9.23), otros (8.21%).

14. Recomendaciones

1. Desarrollar o implementar esquemas quimioterapéuticos con un efecto antitumoral adecuado, que no represente riesgo de complicaciones a corto y largo plazo.
2. Identificar la presencia de cardiopatías en los pacientes antes de iniciar el tratamiento quimioterapéutico.
3. Estudiar la relación de todos los componentes en los esquemas quimioterapéuticos con patologías cardíacas.
4. Insistir en el cumplimiento del monitoreo cardíaco ya programado por la institución en pacientes identificados con cardiotoxicidad.

15. Bibliografía

1. Connors, J. Hodgkin's Lymphoma. En: Goldman, L. Schafer, A. Goldman's Cecil Medicine. 24 ed Estados Unidos de América: Saunders; 2012: p. 1228-32.
2. Union for International Cancer Control. Hodgkin Lymphoma (Pediatric). [s.l.]: Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines; 2014 [accesado 9 de junio de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/HHodgkinLympho_Pediatric.pdf?ua=1
3. Siguantay, A. Atención Farmacéutica Dirigida a Pacientes con Diagnóstico de Linfoma de Hodgkin de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica. [tesis Química Farmacéutica]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, 2009.
4. Hernández, F. Hodgkin Lymphoma Treatment Protocols. [s.l.]: Harris, J; 2014 [accesado 9 de junio de 2015]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/2006680-overview>
5. Castellanos, M., UNOP (comunicación personal, 9 de junio 2015) ha señalado que: Los esquemas utilizados en la UNOP son ABVD, OEPA/COPDAC y STANDFOR V (modificado).
6. Fulbright, J. Review of Cardiotoxicity in Pediatric Cancer Patients: During and after Therapy. *Cardiol Res Pract.* 2011; mar 17; 2011: 1-9.
7. Navarrete, S. Castellanos, A. Chaparro, A. Cardiotoxicidad por quimioterapia: Un enfoque práctico para el clínico. *Insuf Card.* 2011; jul 25; 6 (3): 131-43.
8. Myrehaugh, S. et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: Supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma.* 2008; agosto; 49 (8): 1486-93.
9. Kadan-Lottick, N. Cáncer y tumores benignos. En: Kliegman, R. Jenson, H. Behrman, R. Stanton, B. Nelson Tratado de Pediatría. 18 ed: Saunders; p. 2097-2100.

10. SÚCHITE, D. Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en pacientes pediátricos oncológicos. Estudio descriptivo realizado en pacientes pediátricos y adolescentes diagnosticados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica de Guatemala. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, 2008-2009.
11. Bleyer, A. Principios del diagnóstico. En: Kliegman, R. Jenson, H. Behrman, R. Stanton, B. Nelson Tratado de Pediatría. 18 ed: Saunders; p. 2104-08.
12. Tubergen, D. Bleyer, A. Leucemias. En: Kliegman, R. Jenson, H. Behrman, R. Stanton, B. Nelson Tratado de Pediatría. 18 ed: Saunders; p. 2116-22.
13. Ortega, M. Osnaya, M. Rosas, J. Leucemia Linfoblástica Aguda. Med Int Mex. 2007; enero-febrero; 23 (1): 26-33.
14. Gobierno Federal de México. Diagnóstico temprano y oportuno de Leucemia Aguda en la Infancia y Adolescencia en el primer nivel de atención. [Estados Unidos Mexicanos]: GPC; 2008. [accesado 22 de julio de 2015] Disponible en:
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/061_GP_G_Leucemiaped/SSA_061_08_GRR.pdf
15. Ojeda, J. et al. Leucemia Aguda Mieloblástica. [México D.F]: Oncoguía; [accesado 22 de julio de 2015] Disponible en:
<http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1327313273.pdf>
16. Rangel, A. Villano, J. López, E. Covarrubias, G. Rendón, H. Linfomas en Pediatría. Abordaje Clínico. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2013; 30 (1): 42-47.
17. Murrieta, H. Villalobos, A. García, S. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. Anales de Radiología México. 2009; enero-marzo; 1: 81-97.
18. Espinoza, M. Retinoblastoma. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXVIII. 2011; sl; 596: 23-7.

19. Gallie, B. Sagoo, M. Reddy, A. Chapter 42-Retinoblastoma. Expert Consult. 2013; febrero; 42: 1-4.
20. Shields, C. Shields, J. Diagnosis and Management of Retinoblastoma. Cancer Control. 2004; septiembre/octubre; 11 (5): 317-27.
21. Chintagumpala, M. Chevez, P. Paysee, E. Plon, S. Hurwitz, R. Retinoblastoma: Review of Current Management. The Oncologist. 2007; Jul 17; 12: 1237-46.
22. Cairo, M. Bradley, B. Linfoma. En: Kliegman, R. Jenson, H. Behrman, R. Stanton, B. Nelson Tratado de Pediatría. 18 ed: Saunders; p. 2123-28.
23. Duncan, N. Lymphomas: current and future treatment options. [United Kingdom] The Pharmaceutical Journal. 2014; Oct 24. [accesado 16 de agosto de 2015] Disponible en: <http://www.pharmaceutical-journal.com/learning/cpd-article/lymphomas-current-and-future-treatment-options/20066740.cpdarticle>
24. Schwenkglenks, M. et al. Hodgkin lymphoma treatment with ABVD in the US and the EU: neutropenia occurrence and impaired chemotherapy delivery. Journal of Hematology & Oncology. 2010; 3:27.
25. Cameron. L. ABVD for Hodgkin's Lymphoma. South East London, Cancer Network. [London] NHS. 2011. [accesado 16 de agosto de 2015] Disponible en: http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/36533/HD_ABVD_Protocol_V1.0.pdf
26. Cancerquest. Doxorubicina. [United States] Emory University. 2008. [accesado 16 de agosto de 2015] Disponible en: <http://www.cancerquest.org/index.cfm?page=494&lang=spanish>
27. Vademecum. Bleomicina. [España] Vidal Vademecum Spain. 2010. [accesado 16 de agosto de 2015] Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-bleomicina-l01dc01>
28. Castro, I. et al. Medicamentos Citostáticos. Guía de utilización. 1ra ed. España. Enero 2006. Disponible en: <http://www.sefh.es/libro/Wyeth/pdf/libro.pdf>

29. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Dacarbazina. Pediamécum. Ed 2012. España. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Dacarbazina.pdf>
30. University of Michigan. Department of Hematology Oncology. ABVD Chemotherapy Regimen for Hodgkin's Disease. [United States]. University of Michigan Comprehensive Cancer Center. 2011. [accesado 16 de agosto de 2015] Disponible en: <http://www.cancer.med.umich.edu/files/abvd-chemotherapy-regimen.pdf>
31. Mauz-Korholz, C. et al. Procarbazine-Free OEPA-COPDAC Chemotherapy in Boys and Estándar OPPA-COPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: The GPOH-HD-2002 Study. JCO: 2010; Agosto 10; 28 (23); p: 3680-6.
32. Korholz, D. et al. Recommendations for the Diagnostics and Treatment of children and adolescents with a classical Hodgkin's Lymphoma during the Interimphase between the end of the EuroNet-PHL-C1 Study and the start of the EuroNet-PHL-C2 Study. EuroNet-PHL-Study Group. 2013; Jan 30.
33. Barr, N. Stanford V Chemotherapy- 8 or 12 week regimen Patient Education. STANFORD HOSPITAL & CLINICS. 2009. Agosto. Disponible en: http://healthlibrary.stanford.edu/patient/lymphoma/stanford_v_chemo.pdf
34. ASWCS Haematology Chemotherapy Protocols. STANFORD V. NHS. Julio 2008. [accesado 16 de agosto de 2015] Disponible en: <http://www.avon.nhs.uk/aswcs-chemo/HCP/Part6/Stanford%20V%20section%206%20v3.pdf>
35. Miolo, G. et al. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem. Radiol Oncol: 2006; August 22; 40 (3): p: 149-61.
36. Duran, R. Prevalencia y características de complicaciones cardiovasculares asociadas al tratamiento con quimioterapia y radioterapia en niños con cáncer en el Centenario Hospital Hidalgo. [Tesis especialidad en Pediatría] México, Aguascalientes: Universidad Autónoma de Aguascalientes Centenario Hospital Miguel Hidalgo Posgrado de Pediatría, enero 2011. Disponible en:

<http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/783/346966.pdf?sequence=1>

37. Cuns, D. Lagrotta, P. Toxicidad a largo plazo del tratamiento de LLA pediátrica. Hematología. 2013; septiembre/diciembre; 17 (3): 223-230.
38. Hospital Universitario Pedro Ernesto. El papel del ecocardiograma en la quimioterapia. [Brasil]. 2013. [accesado 16 de julio de 2017] Disponible en: <http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2014/espanhol/Revista01/revisao-papel.pdf>



Anexo
Instrumento de recolección de datos

Fecha: _____
No. Correlativo: _____
No. De Expediente: _____

1. Fecha de nacimiento: _____
2. Fecha del diagnóstico de Linfoma de Hodgkin: _____
3. Fecha de inicio de tratamiento quimioterapéutico: _____
4. Sexo: _____
5. Departamento de residencia: _____
6. Régimen terapéutico: _____
7. Terapia combinada (Quimioterapia + Terapia con radiación): _____
8. Número de terapias recibidas y fechas:

9. Cardiotoxicidad: _____
10. Complicación cardíaca presente: _____
11. Fecha de ecocardiograma que presenta cambios patológicos: _____