



## CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

---

Guayaquil, 28 de octubre del 2021

MSc. Alfredo Yagual Velastegui  
**Coordinador de Posgrado de la  
Universidad de Guayaquil**

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación denominada **“DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS DE LA RECAÍDA DEL LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRÍA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO ONCOLÓGICO DE CÁNCER, SOLCA DE GUAYAQUIL”** de la postulante **Dra. MARÍA DE JESÚS POVEDA AYORA**, de la Especialidad en **ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA**, indicando que ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento *(opcional según la modalidad)*
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud (firmada), la versión aprobada del trabajo de titulación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, CERTIFICO, para los fines pertinentes, que el/os postulante está apta para continuar con el proceso.

Atentamente,

---

TUTORA

DRA. VERONICA ROSERO ARMIJOS, MSc  
C.I 0910781939

## CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrado Dra. VERONICA ROSERO ARMIJOS, **MSc**, tutora del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por **DRA. MARÍA DE JESÚS POVEDA AYORA, C.C.: 0911972842**, Con mi respectiva supervisión como requerimiento para la obtención del título de **ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA**.

Se informa que el trabajo de titulación: **DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS DE LA RECAÍDA DEL LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRÍA EN PACIENTES ATENDIDOS EN INSTITUTO ONCOLÓGICO DE CÁNCER, SOLCA DE GUAYAQUIL**, ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio URKUND quedando el 0% de coincidencia.

**DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

**DRA. VERONICA ROSERO ARMIJOS, MSc**



### Document Information

---

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| Analyzed document | Trabajo de Titulacion Dra MARIA POVEDA AYORA.docx (D116736312) |
| Submitted         | 2021-10-29 03:21:00                                            |
| Submitted by      | Veronica                                                       |
| Submitter email   | veronica.rosoar@ug.edu.ec                                      |
| Similarity        | 2%                                                             |
| Analysis address  | veronica.rosoar.ug@analysis.orkund.com                         |

Oficio Nro.410.GGP.FCM.UG.21-Tem

Agosto 18 de 2021

**Doctora**

**María de Jesús Poveda Ayora**

**214-ONC-00002**

**NORMATIVA RPC-SO-11-No.214-2017**

Continuando con el proceso de titulación según Reglamento de Reconocimiento Académico para el Ejercicio de los Especialistas médicos de Derecho o de hecho que requieran registrar una segunda especialidad médica de hecho, afín a su primera especialización en la Universidad de Guayaquil de la resolución RPC-SO-11-214-2017, comunico a usted que el tema del **TRABAJO DE TITULACIÓN MODALIDAD “TRABAJO DE INVESTIGACIÓN”**:

**“DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS DE LA RECAIDA DEL LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRÍA”.**

**Tutor: Dra. VERONICA EL ROCIO ROSERO ARMIJOS**

Ha sido revisado, modificado y aprobado el **18 de agosto del 2021**, por lo tanto, puede continuar con la ejecución del mismo de acuerdo a la normativa establecida.

Atentamente,

**Dra. Gisella Ruiz Ortega, MSc.**

**GESTORA GENERAL DE POSGRADO**

**Elaborado por:** Lcda, Iris Cornejo S

**Revisado y Aprobado por:** Dra. Gisella Ruiz O



**SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR  
MATRIZ GUAYAQUIL**

Oficio DBIOEST-SOLCA 007-2021

Guayaquil, 4 de noviembre del 2021

DRA. GISELLA RUIZ ORTEGA  
**GESTORA GENERAL DE POSGRADO**  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
Ciudad.

De mi consideración:

Estimada doctora reciba un cordial saludo y a su vez Certifico que la **Dra. María de Jesús Poveda Ayora**, con cédula de identidad No. 0911972842 fue autorizada para la revisión de las historias clínicas de los pacientes oncológicos de 0 a 19 años de edad, entre el año 2014 al 2018 con Diagnóstico de **Linfoma de Hodgkin** y que fueron atendidos en el hospital de SOLCA – Guayaquil; corroborando que la información generada corresponde al sistema de INTRANED de historia clínica electrónica de esta institución.

Por la atención que le brinde a la presente, me suscribo de usted.

Atentamente,

JHONY  
JOE REAL  
COTTO

Firmado  
digitalmente por  
JHONY JOE REAL  
COTTO  
Fecha: 2021.11.04  
16:08:48 -05'00'

Dr. Jhony Real Cotto, PhD

**JEFE DEPARTAMENTO DE BIOESTADÍSTICA  
HOSPITAL SOLCA-GUAYAQUIL**



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**GESTORÍA GENERAL DE POSGRADO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO**  
**PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**  
**ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA**

**TEMA**

**“ DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS DE LA RECAÍDA DEL**  
**LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRÍA”**

**AUTOR**

**DRA. MARÍA DE JESÚS POVEDA AYORA**

**TUTOR**

**DRA. VERÓNICA ROSERO ARMIJOS**

**AÑO**

**2021**

**GUAYAQUIL - ECUADOR**



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
GESTORÍA GENERAL DE POSGRADO**

**DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

**Yo, MARÍA DE JESÚS POVEDA AYORA**

**DECLARO QUE:**

El Trabajo de titulación con el tema: “ **DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS DE LA RECAIDA DEL LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRÍA** ” como parte de requisito previa a la obtención del Título de Especialista en **ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA**, para el reconocimiento académico del ejercicio profesional de los especialistas médicos de derecho o de hecho, que requieren registrar una segunda especialidad médica de hecho afin a su primera especialización, mediante Resolución (CES- 11- 2017) **RPC-SO-11-214-2017** ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del trabajo de titulación mencionado.

**AUTOR**

**Dra. María de Jesús Poveda Ayora**

**C.I. 0919972842**



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**GESTORÍA GENERAL DE POSGRADO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO**  
**PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN**  
**ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA**

**TEMA**

“ DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS DE LA RECAÍDA DEL  
LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRÍA”

**AUTOR**

DRA. MARÍA DE JESÚS POVEDA AYORA

**TUTOR**

DRA. VERÓNICA ROSERO ARMIJOS

**AÑO**

2021

GUAYAQUIL – ECUADOR

## INDICE

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| RESUMEN .....                  | I   |
| DEDICATORIA.....               | III |
| AGRADECIMIENTOS.....           | IV  |
| 1. INTRODUCCIÓN.....           | 1   |
| Delimitación del problema..... | 1   |
| Formulación del problema.....  | 2   |
| Justificación.....             | 2   |
| Objeto de estudio.....         | 3   |
| Campo de investigación.....    | 3   |
| Objetivo general.....          | 3   |
| Objetivos específicos.....     | 3   |
| La novedad científica.....     | 3   |
|                                |     |
| CAPITULO I: MARCO TEÓRICO      |     |
| 1.1 Teorías generales.....     | 4   |
| 1.2 Teorías sustantivas.....   | 7   |
| 1.3 Referentes empíricos.....  | 10  |
|                                |     |
| CAPITULO II MARCO METODOLÓGICO |     |
| 2.1 Metodología.....           | 15  |
| 2.2 Métodos.....               | 15  |
| 2.3 Hipótesis.....             | 15  |
| 2.4 Universo y muestra.....    | 22  |



|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| 2.5 Operacionalización de variables.....      | 22 |
| 2.6 Gestión de datos.....                     | 25 |
| 2.7 Criterios éticos de la investigación..... | 25 |

## CAPITULO III RESULTADOS

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 3.1 Antecedentes de la población..... | 27 |
| 3.2 Estudio de campo.....             | 27 |

## CAPITULO IV DISCUSIÓN

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 4.1 Contrastación empírica.....  | 32 |
| 4.2 Limitaciones.....            | 32 |
| 4.3 Líneas de investigación..... | 32 |
| 4.4 Aspectos relevantes.....     | 33 |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| CAPITULO V PROPUESTA..... | 34 |
|---------------------------|----|

|                   |    |
|-------------------|----|
| CONCLUSIONES..... | 34 |
|-------------------|----|

|                      |    |
|----------------------|----|
| RECOMENDACIONES..... | 35 |
|----------------------|----|

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 36 |
|---------------------------------|----|

|             |    |
|-------------|----|
| ANEXOS..... | 39 |
|-------------|----|

## TITULO

# DESCRIPCION DE LAS CAUSAS DE LA RECAIDA DEL LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRIA

## RESUMEN

**Antecedentes:** En el Ecuador, el Linfoma de Hodgkin es la segunda causa de cáncer pediátrico, con más alta tasa de curación, alrededor del 80%. Pero, aún se desconocen las causas precisas de recaída o refractariedad. **Objetivo General:** Reconocer de manera oportuna los signos y síntomas relacionados al Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario, para alcanzar un diagnóstico temprano. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo - descriptivo de los pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico en el Instituto Oncológico de Cáncer de Guayaquil, ION SOLCA de Guayaquil, atendidos durante el período comprendido desde el año 2.014 al 2.018, en el lapso de 5 años. Se revisaron 76 historias clínicas con diagnóstico histológico de Linfoma de Hodgkin, de los cuales se seleccionaron 51 casos clínicos. Y se excluyeron a 25 pacientes, que ya habían recibido tratamiento fuera del instituto. **Resultados:** La sobrevida libre de enfermedad fue del 52.9%. La recaída global fue del 37.3%. La mortalidad global fue del 9.8%. **Conclusiones:** Dentro de los factores pronósticos desfavorables con alto riesgo de recaída, se destacan el género masculino, estadio clínico al debut, presencia de los síntomas B o masa Bulky y pet-tac inter-in en progresión. El tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil recaído/ refractario es la quimioterapia de rescate de segunda línea, asociado o no a inmunoterapia, previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

## PALABRAS CLAVES:

Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario, quimioterapia de rescate, inmunoterapia, trasplante.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** In Ecuador, the Hodgkin lymphoma is the second cause of childhood cancer, with high rate of curability, around 80%. But it is unclear, the specific causes of relapse or refractoriness. **GENERAL OBJECTIVES:** Recognize in a timely manner the signs and symptoms related to pediatric relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, to reach an early diagnosis. **SPECIFIC OBJECTIVES:** Identify risk groups of Hodgkin lymphoma in children and young people, to initiate appropriate treatment, and thus avoid a relapse in the future. **METHODOLOGY:** A retrospective and descriptive study was conducted at the patients of pediatric in the Hodgkin lymphoma in the Cancer Oncology Institute of Guayaquil, ION SOLCA of Guayaquil, taken care of during the period covered since the year 2014 to 2018, within 5 years. 76 medical records were reviewed, with histologic diagnosis of Hodgkin lymphoma, of which selected 51 clinical cases. And 25 patients were excluded, who had already received treatment outside the Institute. **RESULTS:** The survival free diseases was 52.9%. The overall relapse was 37.3%. Overall mortality was 9.8%. **CONCLUSIONS:** Within unfavourable prognostic factors, involving a relapse high risk, highlight the male gender, clinical stage at diagnosis, presence of B symptoms, or Bulky size and inter- in progression pet-tac. The treatment of pediatric relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, is the second line salvage chemotherapy, associated or no with immunotherapy, prior to autologous stem cell trasplant.

## KEYWORDS:

Refractory- relapsed pediatric Hodgkin lymphoma, salvage chemotherapy, immunotherapy, trasplant.

## DEDICATORIA

Con especial aprecio, dedico mi Tesis a mis pilares fundamentales, a Dios mi Todo y a mi abnegada familia, que son el motor de mi vida.

En especial, a Solca por brindar una Esperanza de vida para todos los pacientes.

Y de manera particular, a todos mis pacientes oncológicos, que luchan a diario contra el cáncer y que a pesar de las recaídas o refractariedad, anhelan vencer al Linfoma de Hodgkin.

## AGRADECIMIENTO

Hago extensivo mi sincero agradecimiento a Dios Padre Celestial, por concederme la noble vocación del servicio a los demás, a través de la carrera de Medicina.

De manera en particular a mis padres y hermanos, que desde siempre me han brindado su apoyo moral y espiritual, para lograr alcanzar la Sub-especialidad en Oncología y Hematología.

Igualmente agradezco a Solca, mi querida institución hospitalaria desde donde nació mi vocación para la atención médica y humanizada hacia los pacientes oncológicos.

Y a todas las personas que colaboraron en el desarrollo de este trabajo de investigación.

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas constituyen un grupo de neoplasias derivadas del sistema linfahematopoyético. En los últimos años, el Linfoma de Hodgkin ha evolucionado, de una enfermedad fatal a una de las neoplasias malignas con mayores posibilidades de cura, en un 80%. Excepto, en los pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído o refractario que constituyen aquellos que no responden a la quimioterapia de primera línea, logrando una regresión de la enfermedad que no supere el 50% o progresan intra-tratamiento o dentro de los 3 meses de finalizado el mismo.

La refractariedad o recaída del Linfoma de Hodgkin constituye una grave problema en los adolescentes, por lo que se ha realizado el presente estudio en el que constan como factores de pronóstico desfavorables al debut: la presencia de los síntomas B, el estadio avanzado de la enfermedad, la recaída sobre los territorios previamente irradiados, la presencia de enfermedad extranodal y el status performance; que orientan hacia una detección precoz de una posible mala respuesta a la quimioterapia, para intensificar de manera oportuna su tratamiento con altas dosis de quimioterapia de rescate, previo autotrasplante.

### **Delimitación del Problema.**

La recaída en el Linfoma de Hodgkin en pediatría, se define como una situación clínica donde existe evidencia del crecimiento de la masa tumoral en las áreas inicialmente comprometidas por esta patología, por lo que requieren una segunda biopsia para confirmar por estudios de inmunohistoquímica del nuevo compromiso del Linfoma de Hodgkin, luego de haber logrado la remisión completa confirmada por pet- tac, por 3 razones principales: la posibilidad de un diagnóstico inicial erróneo, una posible transformación de su histopatología y eliminar los falsos positivos de los estudios por imágenes.

La presentación del Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído o refractario se puede modificar de acuerdo a como se presente en el tiempo, por lo que se considera al tiempo como el principal factor pronóstico que puede desencadenar una recaída, se puede presentar en 3 maneras como: enfermedad progresiva cuando recae en menos de 3 meses de finalizado el tratamiento, recaída temprana menos de 12 meses, recaída tardía más de 12 meses de lograda la remisión morfofisiológica completa con el tratamiento de primera línea, o muy tardía cuando recae más adelante de los 5 años.

También se deben considerar otros factores que influyen en la recaída del Linfoma de Hodgkin en niños y adolescentes: si el tipo de afectación es localizada o diseminada; la modalidad del tratamiento previo ( quimioterapia, radioterapia o terapia combinada entre ambas ); la intensidad del tratamiento previo ( alta o baja ); y la respuesta a la quimioterapia de primera línea ( enfermedad quimiosensible o refractaria ).

## **Formulación del Problema.**

En la presente investigación, se describirá algunas de las interrogantes para responder al planteamiento de este estudio:

¿ Cuáles son las causas de la recaída o refractariedad del Linfoma de Hodgkin en los niños y adolescentes, de 4 a 19 años de edad, atendidos en el Instituto Oncológico de Cáncer de Guayaquil, ION SOLCA de Guayaquil, en el periodo comprendido desde el año 2.014 a 2.018 ?

¿Qué relación existe entre el abandono al tratamiento del Linfoma de Hodgkin pediátrico y la alta incidencia de mala respuesta a la quimioterapia, con alto riesgo de recaída temprana, tardía o refractariedad al tratamiento ?

¿Cuándo se debe iniciar la inmunoterapia en los pacientes con Linfoma de Hodgkin recaído o refractario, y qué beneficios se ofrece en relación a disminuir los efectos tóxicos tardíos de la quimioterapia o radioterapia?

## **Justificación.**

Este trabajo de investigación presenta la evidencia científica actual y hace recomendaciones derivadas del consenso sobre el manejo clínico- terapéutico de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin recaído o refractario en el Ecuador. Con los tratamientos disponibles en la actualidad, la mayoría de los pacientes alcanzan la curación. Sin embargo, existen aún aspectos controvertidos acerca de cuál es la mejor estrategia de tratamiento que logre unificar la máxima eficacia curativa con la menor toxicidad derivada de la quimioterapia y radioterapia que reciben los pacientes.

Y con el estudio actual, se va a demostrar que gracias al refinamiento de la definición del estadio al debut del Linfoma de Hodgkin pediátrico, se han logrado cambios en los esquemas de quimioterapia de primera línea, se han valorado que pacientes realmente necesitan radioterapia, y en la actualidad se destaca que cada vez menos niños reciben radioterapia, logrando una alta tasa de curación con menos toxicidad en los sobrevivientes.

En relación a los pacientes recaídos o refractarios, se plantea la quimioterapia de rescate, de segunda o tercera línea; y cuáles son los pacientes que se pueden beneficiar de la inmunoterapia o anticuerpos monoclonales, y quiénes son los candidatos óptimos para consolidar su tratamiento con trasplante autólogo.

**Objeto de Estudio.**

Linfoma de Hodking.

**Campo de Investigación.**

Causas de recaídas del Linfoma de Hodking en Pediatría.

**Objetivo General.**

- Describir las causas de la recaída del Linfoma de Hodgkin en Pediatría.

**Objetivos Específicos.**

- Analizar la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea.
- Determinar la morbi-mortalidad secundaria a la quimioterapia de rescate.
- Identificar la toxicidad aguda y crónica posterior al tratamiento.
- Enumerar las causas de abandono al tratamiento.

**La novedad científica.**

En los últimos 30 años, en relación al tratamiento del Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario, se han investigado numerosas terapias innovadoras en el área terapéutica de la oncohematología infantil, cuya tecnología ha permitido desarrollar fármacos muy eficaces y con menor toxicidad, que supone un camino de esperanza para los pacientes oncológicos pediátricos.

Y una de éstas inmunoterapias o anticuerpos monoclonales, es el Brentuximab vedotin, anticd- 30 (+ ) que tiene 3 indicaciones en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil, está indicado en los pacientes que han fracasado al menos a 2 líneas de quimioterapia, y en éstas condiciones el trasplante de médula ósea no es una buena opción; otra utilidad es, en los pacientes que recaen o progresan después del trasplante autólogo; y en la actualidad se lo ha propuesto también como quimioterapia de primera línea en el esquema terapéutico con AVD.



## CAPITULO I

### MARCO TEÓRICO

El presente estudio se desarrollo con la finalidad de describir las causas que conllevan a la recaída o refractariedad del Linfoma de Hodgkin en pediatría, y como detectarlas a tiempo para evitar una mala respuesta al tratamiento.

#### **1.1 Teorias Generales.**

##### **Introducción.**

El Linfoma de Hodgkin fue llamado así en honor al Dr. Thomas Hodgkin, un patólogo inglés que en el año 1832, describió varios casos de personas con síntomas de un cáncer que afectaba los ganglios linfáticos. Se le llamó “ Enfermedad de Hodgkin ” hasta que su nombre cambió oficialmente a “ Linfoma de Hodgkin ” cuando quedó claro que la enfermedad era consecuencia de un cambio en el ADN (ácido desoxirribonucleico) de un linfocito, que es un tipo de glóbulo blanco.

Las alteraciones en el ADN del linfocito producen un cambio maligno (canceroso) que, si no se trata, provoca una proliferación descontrolada de linfocitos anormales. En el Linfoma de Hodgkin, la acumulación de linfocitos anormales ocasiona masas tumorales que se encuentran en los ganglios linfáticos y otros lugares del cuerpo.

El linfoma de Hodgkin se distingue de otros tipos de linfoma por la presencia de células de Hodgkin y de Reed-Sternberg, llamadas así por los científicos que las identificaron por primera vez. Las células de Reed-Sternberg son linfocitos B grandes y anormales que a menudo tienen más de un núcleo (son multinucleares) y una apariencia característica de ojos de búho. Las células de Hodgkin son más grandes que los linfocitos normales, pero más pequeñas que las células de Reed-Sternberg. Estas diferencias pueden observarse al microscopio e identificarse más a fondo mediante análisis patológicos especiales. Esta es información importante que ayuda a los médicos a determinar el subtipo de linfoma de Hodgkin que tiene el paciente.

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia linfoproliferativa B clonal potencialmente curable. Su distribución etaria muestra dos picos de incidencia, uno mayoritario en el adolescente y adulto joven (entre los 15 y 30 años) y un segundo pico en adultos mayores de 55 años. Debido a los avances en el tratamiento, las tasas de supervivencia han mejorado en las últimas décadas. En USA los Linfomas son la tercera neoplasia más común en la edad pediátrica, después de la leucemia y tumores del Sistema Central.

El Linfoma de Hodgkin constituye alrededor de 15% de los linfomas y afecta principalmente a personas jóvenes.

En Chile la incidencia es de 0,52 x 100.000 habitantes. El tratamiento actual logra tasas de sobrevida entre 90-96% en etapas localizadas y 80-95% en etapas avanzadas. Los desafíos actuales son reducir los efectos tóxicos tardíos del tratamiento, particularmente en pacientes en etapas precoces de buen pronóstico, en los cuales, la causa de muerte por complicaciones relacionadas al tratamiento, segundas neoplasias y enfermedad cardiovascular, excede a la recaída del linfoma, 15 a 20 años después.

Por este motivo el objetivo de los tratamientos de las últimas décadas ha sido reducir la intensidad del tratamiento en pacientes con enfermedad localizada, disminuyendo los campos y dosis de radioterapia, excluirla completamente o disminuir el número de ciclos de quimioterapia, y por otro lado, intensificar el tratamiento de primera línea en pacientes de alto riesgo con enfermedad avanzada.

### **Diagnóstico Histopatológico.**

Es importante efectuar biopsia por escisión de un ganglio, a fin de obtener material suficiente para el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico. Se deberá evitar el diagnóstico mediante punción ganglionar con aguja fina, ya que resulta en material insuficiente. Estas últimas sólo quedarán reservadas para casos puntuales en los cuales sea imposible la metodología diagnóstica correcta.

Se aconseja efectuar biopsia para documentar la condición de refractariedad, especialmente si la misma presenta un patrón inusual, y en caso de recaídas. La enfermedad primaria refractaria, la recaída dentro de los 12 meses del fin del tratamiento inicial, el estadio avanzado y un mal estado funcional, confieren un pronóstico particularmente malo. Hay nuevas estrategias terapéuticas que incorporan factores de riesgo en la decisión del manejo de los pacientes recaídos/ refractarios.

Según la clasificación de la OMS, el Linfoma de Hodgkin histológicamente se divide en dos grupos:

- clásico, que supone el 95% de los casos;
- y de predominio linfocítico nodular que supone el 5% de los casos.

A su vez dentro del Linfoma de Hodgkin clásico se incluyen 4 subtipos:

- esclerosis nodular ( 60-70% )
- celularidad mixta ( 20-30% )
- depleción linfoide ( <1% )
- y rico en linfocitos ( 5% ).

El Linfoma de Hodgkin clásico, se caracteriza por la presencia de las células de Reed–Sternberg y Hodgkin que son consistentemente positivas para CD30 y CD15, y en <40% de los casos positivas para CD20. Esto tiene implicaciones de cara a la inmunoterapia a emplear (monoclonales anti-CD30 o anti-CD20). Solo los Linfoma de Hodgkin clásicos son subsidiarios de tratamiento con Brentuximab vedotin.

## **Tratamiento del Linfoma de Hodgkin recaído/refractario.**

A pesar que el Linfoma de Hodgkin es altamente curable con una primera línea de tratamiento, aproximadamente un 5 a 10% de los pacientes son refractarios al tratamiento inicial y el 10 al 30% recaen luego de lograr una primera remisión completa. Para los pacientes con Linfoma de Hodgkin recaído/ refractario, el tratamiento estándar consiste en quimioterapia de rescate seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TACPSP). Esta modalidad puede rescatar y curar hasta un 50% de los pacientes.

La respuesta al tratamiento en el Linfoma de Hodgkin se evalúa según los criterios del International Harmonization Project ( IHP ) y se clasifican en respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, enfermedad en recidiva, o enfermedad en progresión. Para la valoración del PET-TAC se utiliza la escala de 5 puntos de Deauville.

El objetivo de la terapia de segunda línea es lograr un PET negativo pre TASCSP, ya que se asocia con una mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global 62 y 66% (Moskowitz) contra aquellos pacientes que no lo lograron 23% y 17%.

Entre un 20-40% de los pacientes no responden al tratamiento inicial (refractoriedad o resistencia) o bien recaen tras el mismo (recaída). Esta falta de respuesta es inferior al 10% en los estadios localizados, llegando al 20-25% de los estadios avanzados tratados con ABVD, frente al 10% cuando se utilizan esquemas más intensivos: BEACOPP escalado. El pronóstico es malo y las posibilidades de curación con Quimioterapia de rescate convencional están en torno al 20%. La introducción de esquemas de Quimioterapias más eficaces y el uso de TAPH en el tratamiento de rescate han mejorado notablemente la supervivencia de estos pacientes que actualmente puede superar el 50%.

## **Radioterapia.**

La reducción de los campos de radiación y la introducción de nuevas técnicas de irradiación (3D, intensidad modulada), han permitido reducir la toxicidad de la misma. La irradiación de los campos comprometidos (IFRT) abarca sólo las regiones clínicamente afectadas y es la más utilizada. La radioterapia con 20 Gy en campos comprometidos (IFRT) está recomendada en pacientes con respuesta parcial luego de la quimioterapia (presencia de lesiones PET positivas). La irradiación de los ganglios afectados (INRT) incluye los volúmenes ganglionares más un margen de <5 cm de tejido sano; aún es considerada experimental.

## **Criterios de Respuesta al Tratamiento.**

**Remisión completa (RC)**, normalización de todos los signos clínicos, radiológicos y bioquímicos durante al menos 3 meses. Cuando hay compromiso visceral, las nuevas biopsias deben ser negativas. Los ganglios comprometidos deben regresar al tamaño normal ( por TAC )

<1.5 cm en su diámetro transversal mayor, para ganglios de > 1.5 cm antes del tratamiento. Para ganglios comprometidos entre 1.1 y 1.5 cm de diámetro, deben reducirse a < 1 cm de diámetro.

**Remisión parcial (RP)**, reducción > 50% del tamaño de los tumores accesibles a la palpación y/o radiología con mejoría clínica y de parámetros de laboratorio. Ausencia de compromiso de nuevos sitios.

**Enfermedad estable (EE)**, falla para alcanzar RC o RP, es decir, reducción menor de 50% de las lesiones medibles.

**Recaída o enfermedad progresiva**, cualquier lesión nueva o que aumenta > 50% en sitios previamente comprometidos.

**Sobrevida global (SG)**, desde la fecha de diagnóstico, hasta la muerte o pérdida del seguimiento.

**Sobrevida libre de progresión (SLP)**, desde el inicio del tratamiento hasta la progresión, recaída, muerte o pérdida por cualquier causa.

### **Recaída.**

**Recaída precoz y tardía** (antes y después de 1 año de finalizado el tratamiento) y **enfermos refractarios**: Importante destacar que se debe re-biopsiar a los pacientes en recaída para confirmar y descartar cambio histológico.

La Quimioterapia de rescate seguido de Trasplante de progenitores hematopoyéticos es el tratamiento de elección en Linfoma de Hodgkin refractario o en recaída (SLP a 3 años 50%). Pacientes con resistencia primaria y recaídas se deberían manejar con esquemas basados en ifosfamida (ICE), Platino (DHAP) o Etoposido (ESHAP).

Se considerará la posibilidad de TPH, en caso de lograr RC o muy buena remisión parcial (MBRP). La presentación a la Comisión de Trasplante del Minsal, debe hacerse al momento de presentar la refractariedad a la primera línea o en la recaída. Los pacientes deben cumplir los siguientes requisitos:

- Menor de 60 años
- Remisión completa o MBRP con la Quimioterapia de rescate (enfermedad quimiosensible)
- Performance Status 0 ó 1
- Ausencia de patología cardíaca, renal, pulmón.

### **1.2 Teorías Sustantivas.**

En países desarrollados, el Linfoma de Hodgkin es muy raro entre los niños menores de 5 años, en consecuencia, se desconocen aún las causas precisas del Linfoma de Hodgkin durante la niñez.

Históricamente, la patogenia del Linfoma de Hodgkin ha resultado difícil de estudiar fundamentalmente por que las células malignas, constituyen menos del 1% de la población celular en el Hodgkin clásico. Las células neoplásicas mononucleadas (célula de Hodgkin) o multinucleadas (célula de Reed-Sternberg) están rodeadas de una mezcla de linfocitos B, T, monocitos, macrófagos y células dendríticas.

### **Virus Epstein-Barr.**

La presencia del virus de Epstein- Barr en células de Reed-Sternberg representa uno de los factores que induce la malignización de esta célula.

Se sospechó desde un inicio, por estudios epidemiológicos, que en la aparición del linfoma de Hodgkin podría estar implicado algún agente infeccioso. La incidencia bimodal sugirió que la posibilidad de padecer la enfermedad aumentaba al retrasarse el contacto con el agente infeccioso. Estudios de pacientes con Linfoma de Hodgkin demostraron concentraciones elevadas de anticuerpos frente al virus de Epstein-Barr, especialmente anti-EBNA.

En 1987, Weiss y colaboradores detectaron ADN del virus Epstein-Barr en muestras de Linfoma de Hodgkin. Dos años más tarde, mediante técnicas de hibridación in situ, demostraron ADN del Linfoma de Hodgkin en las células de Reed-Stenberg y en 1993, Armstrong y colaboradores, utilizando una técnica de hibridación in situ para la detección de EBERs, demostraron que aproximadamente en 50% de los casos de linfoma de Hodgkin clásico, la mayor parte de las células neoplásicas expresaban estos ARNs, donde el Linfoma de Hodgkin codifica en gran número de copias en células infectadas.

Posteriormente se demostró que el virus Epstein-Barr persiste en las células neoplásicas en recaídas y en diferentes localizaciones. En este 50% de casos, las células de Reed-Stenberg expresan las proteínas codificadas por los genes LMP-1, LMP2a y EBNA-1, patrón de expresión característico de la infección viral latente.

La importancia del gen LMP-1 se debe a que simula un receptor CD40 activado constitutivamente que aumenta a su vez la actividad de la familia de los factores de transcripción por la vía NF-kB. La LMP-2 bloquea la expresión del receptor de la célula B y, por tanto, actúa como un gen antiapoptótico, además de activar a la familia NF-kB. Con esto, el virus Epstein-Barr permite que las células de Reed-Stenberg sobrevivan en el centro germinal y favorece la expresión de NFkB, que consecutivamente provoca la expresión de genes proliferativos y antiapoptóticos.

Aún queda 50% de pacientes en cuyo caso no se demuestra la expresión del virus Epstein Barr. Aquí se han encontrado mutaciones del gen Ikbk, donde las cinasas Ikb y especialmente la Ikb $\alpha$  retienen en el citoplasma a NFkB; cuando estas cinasas reciben la señal estimuladora se fosforilan y liberan a NFkB, que se traslada al núcleo iniciando la transcripción.

Sin embargo, este tipo de mutaciones no se encuentran en todos los pacientes. En la actualidad se ha relacionado la mutación 9p24.1 con Linfoma de Hodgkin clásico (hasta en el 100% de los pacientes. Las alteraciones relacionadas son: ganancia de copias en 58%, amplificación en 29%, polisomía en 10% y rearrreglo en 2%. Esto se ha vinculado con la expresión de la proteína PD-L1.

### **Factores Familiares.**

La evidencia identificó un metanálisis que evaluó el efecto de la alimentación con leche materna en el desarrollo de neoplasias en la infancia, el análisis global encontró un efecto protector de la lactancia materna durante más de 6 meses para el desarrollo de linfoma de Hodgkin al comparar con niños que nunca tuvieron lactancia materna (Martin 2005).

La búsqueda identificó 3 estudios de casos y controles. El estudio ESCALE encontró asociación entre Linfoma de Hodgkin y tener 2 o más familiares con historia de cáncer, historia familiar de neoplasia hematopoyética, historia familiar de Linfoma de Hodgkin, historia familiar de Linfoma No-Hodgkin e historia familiar de cáncer de colon y recto (Rudant 2007).

Pang reportó también una frecuencia de cáncer significativamente mayor en los familiares en primer grado de niños con Linfoma de Hodgkin (Pang 2008). El estudio de Chang encontró como asociación para linfoma de Hodgkin tener 3 o más hermanos mayores comparado con no tener hermanos (Chang 2004).

En la búsqueda se identificó una cohorte retrospectiva que evaluó la exposición a mononucleosis infecciosa como riesgo para Linfoma de Hodgkin. El resultado identificó un riesgo de Linfoma de Hodgkin luego de mononucleosis infecciosa en la población con seguimiento a 35 años y en la población con seguimiento a 6 años se encontró un riesgo de Linfoma de Hodgkin después de mononucleosis infecciosa (Goldacre 2008).

Para los pacientes con Linfoma de Hodgkin menores de 15 años se encontró asociación con Linfoma de Hodgkin después de la amigdalectomía y después de 5 años de la amigdalectomía. En los pacientes entre 15 y 34 años se encontró asociación entre Linfoma de Hodgkin y amigdalitis (sin amigdalectomía), cuando esta infección se presentó 1 a 4 años antes del diagnóstico de Linfoma de Hodgkin (Vestergaard, 2010).

Al revisar la literatura se encontró solo un estudio en el que se analizó la historia personal de enfermedades autoinmunes con relación al riesgo de linfoma de Hodgkin en pacientes mayores a 15 años, solo en dos entidades particulares se encontró asociación: púrpura trombocitopénica inmune (PTI) que describe asociación causal y Sarcoidosis (Landgren-2006).

**Factores Ambientales.** Todos los estudios tienen limitaciones con respecto al tamaño de la muestra y medición de la exposición (Schulze-Rath 2008).

La búsqueda identificó un estudio de casos y controles ESCALE que evaluó el uso de pesticidas y el riesgo de neoplasias hematolinfoides en la infancia y se encontró asociación entre el uso de cualquier insecticida durante el embarazo y linfoma de Hodgkin celularidad mixta y entre el uso de cualquier pesticida por la madre y Linfoma de Hodgkin en niños mayores de 4 años. (Rudant 2007).

La evidencia encontró una revisión sistemática que evaluó la asociación entre proximidad residencial a equipos de transmisión y distribución eléctrica (líneas eléctricas, subestaciones y transformadores eléctricos) y la ocurrencia de leucemia, linfoma y tumores del sistema nervioso central en la infancia. Se informó un aumento del riesgo asociado con la proximidad a equipos de distribución y transmisión eléctrica, sin ser estadísticamente significativo combinado. Entre las limitaciones está la medición de proximidad en los estudios (Edward 1994).

### **Abandono al Tratamiento.**

Lamentablemente el abandono al tratamiento, es una de las causas que más afecta e influye en la recaída o refractariedad al Linfoma de Hodgkin en niños y adolescentes.

La falta de concientización de sus padres, que por factores económicos, entre ellos la pobreza o lejanía al centro hospitalario, no acuden de manera regular a recibir su tratamiento oncológico, no acuden a recibir su quimioterapia según el protocolo en las fechas indicadas, lo que crea una quimioresistencia y a la larga una potencial recaída.

La falta de adherencia de los padres y adolescentes al seguimiento luego de haber finalizado el tratamiento por completo, no asisten a las citas programadas para control ambulatorio mensual, y por ende no se puede detectar a tiempo la recaída o refractariedad del Linfoma de Hodgkin en pediatría.

### **1.3 Referentes Empíricos.**

El Linfoma de Hodgkin tiene la sobrevida más alta en niños con cáncer. Sin embargo, sigue siendo una enfermedad controversial, especialmente en cuanto a la mejor manera de hacer la estadificación y tratamiento. En Ecuador donde los recursos económicos son limitados y hay un alto índice de abandono del tratamiento, sobre todo si esta terapia es intensa y conlleva una morbi-mortalidad aumentada, es importante tener un plan de tratamiento adaptado lo mejor posible a nuestra realidad.

Por esto, se inició el primer Protocolo Centro Americano de Linfoma de Hodgkin ( EH CA 2020 ), en el cual se utilizó Quimioterapia con la combinación COPP para estadios tempranos y COPP/AVB para tardíos. La Radioterapia se dejó sólo para los casos de enfermedad residual o recaída. Este estudio se basó en la experiencia previa reportada por Costa Rica y Nicaragua.

En el Protocolo CA 2020 se trataron 198 pacientes de cuatro países Centroamericanos, observaron datos importantes como la edad al diagnóstico, el 60% fueron pacientes menores de 10 años, con predominio en el sexo masculino, además la histología predominante fue la celularidad mixta, estos datos son muy diferentes a los reportados por países desarrollados; se presentaron 22 abandonos, 25 recaídas y 7 fallecidos. Durante este periodo fue claro que se requería una mejor categorización de la clasificación de los casos en A o B de acuerdo a la presencia de síntomas o no al diagnóstico y una mejor estratificación de los pacientes en grupos de riesgo:

- **pérdida de peso mayor de 10% en los seis meses precedentes sin causa aparente,**
- **fiebre de 38°C o más sin explicación**
- **y sudoración nocturna profusa.**

Además fue necesario no eliminar completamente la radioterapia como parte del tratamiento primario, ya que en algunos casos es imposible evitarla si se pretende que los niños no recaigan. El Protocolo inicial fue detenido en el año 2003, la principal razón para la suspensión del estudio fue la no disponibilidad de Procarbazona por algunos de los países participantes, y este medicamento fue considerado esencial en el esquema usado.

En el nuevo Protocolo de Quimioterapia sobre la epidemiología, estadio, evaluación temprana y resultado del tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin en niños, participaron los países de Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y Argentina. Todos los pacientes fueron tratados con un protocolo común luego de comprobación histológica del diagnóstico. Y se trató de implementar una revisión centralizada, con un arbitraje por parte del St. Jude Children's Hospital en los casos de desacuerdo o duda.

El Protocolo fue diseñado para tratar a los pacientes de acuerdo a tres grupos de riesgo con quimioterapia solamente, o quimioterapia más radioterapia. Además se valoró la respuesta completa en forma temprana con la terapia inicial. Entraron al estudio, todos los niños entre 0 y 17 años, con Linfoma de Hodgkin comprobado histológicamente y previamente no tratados. El estadio I al IV, se hizo de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor. El intervalo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia debía de ser tan corto como sea posible.

Los pacientes que abandonaron el tratamiento fueron tomados en cuenta en la evaluación de la epidemiología de la región, así como la toxicidad del tratamiento.

Los principales factores pronósticos están relacionados con el estadio y la presencia o no de síntomas agregados. Los niños que no presentan sintomatología se clasificarán como A y aquellos que tengan uno o más de los síntomas presentes se clasificarán como B.

De acuerdo con las guías ESMO y del NCCN, para la mayoría de pacientes que presentan



refractoriedad o recaída del Linfoma de Hodgkin pediátrico, el tratamiento de elección consiste en quimioterapia de rescate de segunda o tercera línea seguida de trasplante autólogo.

**Esquemas quimioterápicos subsecuentes**, pueden ser utilizados los esquemas de terapia de segunda línea que no han sido utilizados.

**Quimioterapias de segunda línea:**

- DHAP (dexametasona, cisplatino, altas dosis de citarabina)
- ESHAP (etopósido, metilprednisolona, altas dosis de citarabina, cisplatino)
- Gemcitabina/bendamustina/vinorelbine
- GVD (gemcitabina, vinorelbine, doxorubicina liposomal)
- ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido)
- IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbine).

**Quimioterapias de tercera o cuarta línea:**

- Bendamustina
- Brentuximab vedotin (luego de TASCSP o 2 líneas en pacientes no elegibles a trasplante)
- C MOPP (ciclofosfamida, vincristine, procarbazona, prednisona)
- Everolimus
- GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona)
- Lenalidomida
- MINE (etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, mesna)
- Mini BEAM (carmustina, citarabina, etopósido, melfalán)
- Nivolumab (recaída luego de TASCSP).

Antes del 2020, el tratamiento para los pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario se limitaba a quimioterapia de salvataje y trasplante. Con la aprobación de Brentuximab vedotin, un conjugado anticuerpo-droga, y la posterior aprobación de los inhibidores de puntos de chequeo, Nivolumab y Pembrolizumab, nuevas alternativas han llegado. Cuándo es el mejor momento para ser introducidas en el tratamiento todavía no está claro. Y si deben ser utilizadas como Monoterapia o si podrían ser utilizadas combinadas con quimioterapia en líneas más tempranas de tratamiento.

**Brentuximab vedotin.**

Brentuximab vedotin está aprobado en pacientes con recaída post-trasplante o en resistentes a 2 líneas de tratamiento o en los que el trasplante o la poliquimioterapia no es una opción actual. Se puede utilizar solo o en combinación con Quimioterapia (BRESHAP, Bv-ICE, Benda-Bv). Estos esquemas proporcionan altas tasas de respuesta pre-trasplante y mejoras en la supervivencia libre de progresión post-trasplante autólogo.

La consolidación con 16 dosis luego del trasplante ha mostrado mejorías en Sobrevida libre de progresión en pacientes con factores adversos:

- Progresión temprana (<12 meses)
- Refractarios primarios
- Enfermedad extranodal al momento de recaída.

Esto fue evaluado en el trabajo **AETHERA** que incluyó 329 pacientes de alto riesgo de progresión luego de trasplante. Fueron divididos en dos grupos: 165 pacientes recibieron consolidación post trasplante con la droga, mientras que 164 pacientes recibieron placebo. Luego de un seguimiento de 30 meses se observó una mejoría en la tasa de Sobrevida libre de progresión (42 meses vs 24 meses en grupo placebo). En la actualización del 2018 se detectó un subgrupo que lograría el mayor beneficio en la consolidación post trasplante:

- Pacientes con 2 o > factores de riesgo: remisión < 12 meses, compromiso extranodal, PET positivo pre trasplante, síntomas B o la utilización de > 1 líneas de quimioterapia de rescate.
- Ha demostrado actividad en pacientes con Linfoma de Hodgkin infantil recaído/ refractario post trasplante. En el trabajo pivotal, multicéntrico, fase II, que incluyó 102 pacientes, logrando respuestas globales de 75% y remisiones completas de 34%. El seguimiento a 5 años la sobrevida global fue de 41%, solo un 9% de los pacientes no recibieron tratamientos posteriores.
- Estudios recientes están investigando su utilidad como primera línea de salvataje en pacientes recaídos o refractarios. Usado en forma secuencial o combinado con otros regímenes de quimioterapia.

### **Anti PD-1: Nivolumab y Pembrolizumab.**

Son IgG4 humanizados que bloquean la interacción PD1-PD-L1 restaurando la actividad inmunológica y han demostrado actividad en el Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario, indicado para recaída post trasplante autólogo o pacientes refractarios a Brentuximab no candidatos a trasplante. No hay ninguna recomendación que ayude a elegir un anti PD1 sobre el otro.

El Nivolumab solo está autorizado en pacientes que han recaído al trasplante.

El Pembrolizumab puede utilizarse en aquellos pacientes que no han sido trasplantados.

En el estudio fase I 23 pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario que habían sido trasplantados y tratados con Brentuximab, recibieron Nivolumab, logrando 87% de respuestas globales, con una tasa de Sobrevida libre de progresión del 86% a las 24 semanas. En el estudio fase II 80 pacientes recibieron Nivolumab logrando 66% de respuestas globales.

En el estudio fase I de Pembrolizumab, otro inhibidor del PD1, que incluyó pacientes tratados previamente con Brentuximab, logró tasas de remisión completa del 16%, con 65% de respuestas globales.

Fue también utilizado en otro estudio fase I con 210 pacientes con Linfoma de Hodgkin infantil recaído/ refractario, se incluyeron 3 grupos de pacientes, (1) pacientes trasplantados y que recibió Brentuximab, (2) pacientes que recibieron Brentuximab pero que no fueron trasplantados y (3) pacientes trasplantados que no recibieron Brentuximab con tasas de respuestas globales de 73%, 62% y 70% respectivamente.

## CAPITULO II

### MARCO METODOLÓGICO

#### **2.1 Metodología.**

El paradigma de ésta investigación engloba a 51 niños y adolescentes, en grupo etario que incluye a los menores de 5 años de edad hasta 19 años de edad, en el período comprendido desde el año 2.014 al 2.018, presentaron recaída o refractariedad al Linfoma de Hodgkin, luego de recibir quimioterapia de primera línea.

Se trata de un estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico de un grupo pediátrico con Linfoma de Hodgkin recaído o refractario al tratamiento inicial con respuesta morfometabólica completa confirmada por pet-tac al final de su quimioterapia.

En el cual se menciona un estudio de casos y controles, que fundamenta su investigación dirigida a reconocer de manera temprana, los signos y síntomas de recaída o refractariedad del Linfoma de Hodgkin infantil, con miras a manejo oportuno de quimioterapia de rescate de segunda línea, previo consolidar su tratamiento con radioterapia o trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

#### **2.2 Métodos.**

El método para la recolección de los datos teóricos y del instrumento de investigación fue secundaria y se hizo a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico histopatológico de Linfoma de Hodgkin recaído/ refractario, registrados en el Servicio de Oncología clínica y en el Departamento de Unidad Pediátrica del Instituto Oncológico de Cáncer de Guayaquil, ION SOLCA de Guayaquil, en el período comprendido desde al año 2014 a 2018.

Con relación a las variables que se detallo en el presente estudio, se describió las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin recaído/ refractario: edad, género y procedencia. Analizar las características clínicas de los pacientes pediátricos: fecha de diagnóstico, estadio al diagnóstico, subtipo histológicos, síntomas B y esquema de tratamiento (nombre de protocolo, tratamiento de primera línea, quimioterapia de rescate e inmunoterapia). También se detalló la sobrevida de los pacientes pediátricos: eventos, causa de muerte, abandono al tratamiento y secuelas.

Y para la descripción de la medición estadística para obtener los resultados se utilizó el programa Word y Excel para realizar todas las estadísticas descriptivas de las variables antes mencionadas.

**2.3 Hipótesis.** He desarrollado tres pruebas de Hipótesis.

La Primera Hipótesis describo la hipótesis nula y alternativa.

Ho: No existe relación entre Edad e Histología

|                              | Valor                | gl  | Sig. asintótica<br>(bilateral) |
|------------------------------|----------------------|-----|--------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson      | 143,686 <sup>a</sup> | 126 | ,134                           |
| Razón de verosimilitudes     | 89,321               | 126 | ,994                           |
| Asociación lineal por lineal | 1,384                | 1   | ,239                           |
| N de casos válidos           | 51                   |     |                                |

a. 150 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

La frecuencia mínima esperada es .02.

#### Medidas simétricas

|                                             | Valor | Error típ. asint. <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------|-------|--------------------------------|
| Intervalo por intervalo R de Pearson        | -,166 | ,143                           |
| Ordinal por ordinal Correlación de Spearman | -,195 | ,145                           |
| N de casos válidos                          | 51    |                                |

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

#### Medidas simétricas

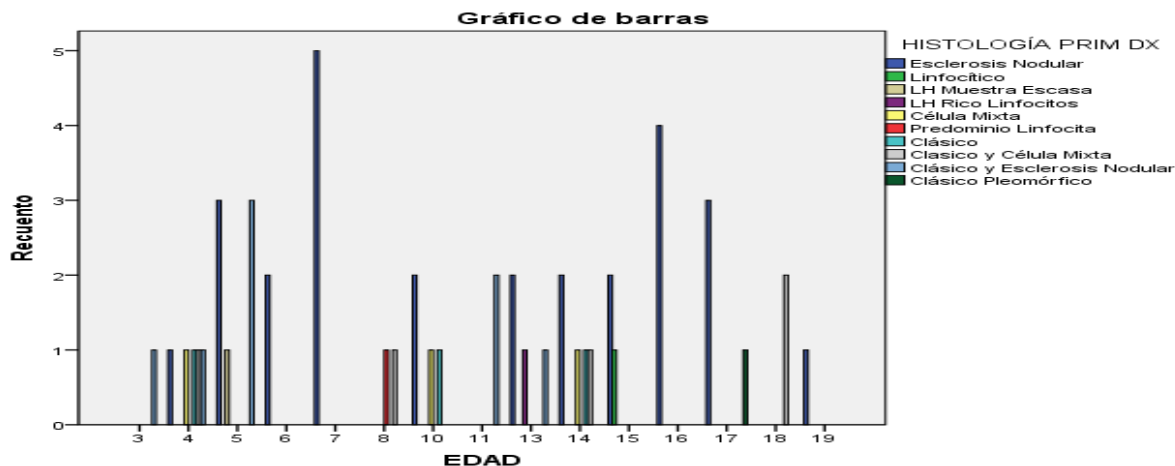
|                                             | T aproximada <sup>b</sup> | Sig. aproximada   |
|---------------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Intervalo por intervalo R de Pearson        | -1,181                    | ,243 <sup>c</sup> |
| Ordinal por ordinal Correlación de Spearman | -1,391                    | ,171 <sup>c</sup> |
| N de casos válidos                          |                           |                   |

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

Dada la medición de los estadísticos por correlación de Pearson y Spearman, ambos son no significantes (sobrepasan a 0.05).

Mientras que los valores -0.166 y -0.195 indican una bajísima relación inversa casi inexistente por ser muy cercana a cero.



En esta gráfica se puede apreciar que la Esclerosis Nodular es más recurrente a temprana edad en esta muestra de estudio, principalmente hasta los 7 años de edad. Mientras que clásico con célula mixta se concentra a mayor edad, en este caso a los 18 años de edad.

#### Resumen del Procesamiento de los Casos

|                         | Casos   |            |          |            |       |            |
|-------------------------|---------|------------|----------|------------|-------|------------|
|                         | Válidos |            | Perdidos |            | Total |            |
|                         | N       | Porcentaje | N        | Porcentaje | N     | Porcentaje |
| EDAD * SITUACIÓN ACTUAL | 51      | 100,0%     | 0        | ,0%        | 51    | 100,0%     |

#### Tabla de Contingencia EDAD \* SITUACIÓN ACTUAL

|         |             |  | SITUACIÓN ACTUAL |         |          | Total |
|---------|-------------|--|------------------|---------|----------|-------|
|         |             |  | VIVE             | FALLECE | ABANDONO |       |
| EDAD1 3 | Recuento    |  | 1                | 0       | 0        | 1     |
|         | % del total |  | 2,0%             | ,0%     | ,0%      | 2,0%  |
| 4       | Recuento    |  | 3                | 0       | 2        | 5     |
|         | % del total |  | 5,9%             | ,0%     | 3,9%     | 9,8%  |

|    |             |      |      |      |       |
|----|-------------|------|------|------|-------|
| 5  | Recuento    | 3    | 0    | 4    | 7     |
|    | % del total | 5,9% | ,0%  | 7,8% | 13,7% |
| 6  | Recuento    | 1    | 0    | 1    | 2     |
|    | % del total | 2,0% | ,0%  | 2,0% | 3,9%  |
| 7  | Recuento    | 5    | 0    | 0    | 5     |
|    | % del total | 9,8% | ,0%  | ,0%  | 9,8%  |
| 8  | Recuento    | 1    | 0    | 1    | 2     |
|    | % del total | 2,0% | ,0%  | 2,0% | 3,9%  |
| 10 | Recuento    | 1    | 1    | 2    | 4     |
|    | % del total | 2,0% | 2,0% | 3,9% | 7,8%  |
| 11 | Recuento    | 0    | 0    | 2    | 2     |
|    | % del total | ,0%  | ,0%  | 3,9% | 3,9%  |
| 13 | Recuento    | 3    | 0    | 1    | 4     |
|    | % del total | 5,9% | ,0%  | 2,0% | 7,8%  |
| 14 | Recuento    | 2    | 3    | 0    | 5     |
|    | % del total | 3,9% | 5,9% | ,0%  | 9,8%  |
| 15 | Recuento    | 1    | 0    | 2    | 3     |
|    | % del total | 2,0% | ,0%  | 3,9% | 5,9%  |
| 16 | Recuento    | 2    | 0    | 2    | 4     |
|    | % del total | 3,9% | ,0%  | 3,9% | 7,8%  |
| 17 | Recuento    | 3    | 0    | 1    | 4     |
|    | % del total | 5,9% | ,0%  | 2,0% | 7,8%  |

|       |             |       |      |       |        |
|-------|-------------|-------|------|-------|--------|
| 18    | Recuento    | 1     | 0    | 1     | 2      |
|       | % del total | 2,0%  | ,0%  | 2,0%  | 3,9%   |
| 19    | Recuento    | 0     | 1    | 0     | 1      |
|       | % del total | ,0%   | 2,0% | ,0%   | 2,0%   |
| Total | Recuento    | 27    | 5    | 19    | 51     |
|       | % del total | 52,9% | 9,8% | 37,3% | 100,0% |

#### Pruebas de Chi-cuadrado

|                              | Valor               | gl | Sig. asintótica<br>(bilateral) |
|------------------------------|---------------------|----|--------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson      | 41,074 <sup>a</sup> | 28 | ,053                           |
| Razón de verosimilitudes     | 37,070              | 28 | ,117                           |
| Asociación lineal por lineal | ,036                | 1  | ,850                           |
| N de casos válidos           | 51                  |    |                                |

a. 45 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .10.

Para la Segunda Hipótesis se plantea:

Ho: No existe relación entre Edad y su Situación Actual

H1: Existe relación entre Edad y su Situación Actual

0.053 > 0.05 por ende no se rechaza la hipótesis nula.

Es decir no tienen relación estas variables. Sin embargo por ser muy cercana a 0.05 estudiaremos gráficamente su relación y contrastaremos mediante los valores de Pearson y Spearman para dar mayor interpretación a nuestro hallazgo.

#### Medidas simétricas

|                         |                         | Valor | Error típ. asint. <sup>a</sup> |
|-------------------------|-------------------------|-------|--------------------------------|
| Intervalo por intervalo | R de Pearson            | ,027  | ,140                           |
| Ordinal por ordinal     | Correlación de Spearman | ,035  | ,142                           |



|                    |    |
|--------------------|----|
| N de casos válidos | 51 |
|--------------------|----|

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

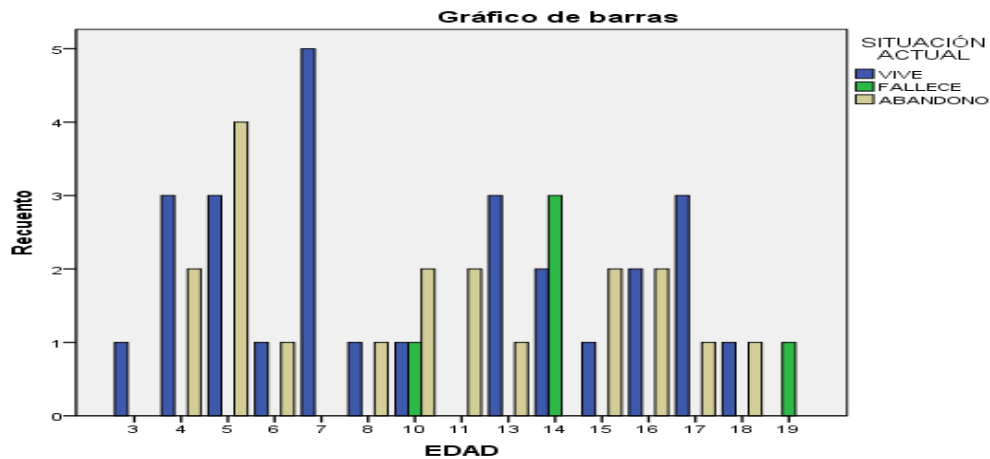
#### Medidas simétricas

|                                             | T aproximada <sup>b</sup> | Sig. aproximada   |
|---------------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Intervalo por intervalo R de Pearson        | ,187                      | ,852 <sup>c</sup> |
| Ordinal por ordinal Correlación de Spearman | ,246                      | ,807 <sup>c</sup> |
| N de casos válidos                          |                           |                   |

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

Ambos valores de correlación para Pearson como para Sperman son bajos muy cercanos a cero. Mientras que no son significantes a la misma vez.



Se puede intuir que a más temprana edad de ser tratado el paciente, posee mayores y mejores probabilidades de sobrevivir, sin embargo a mayor edad gráficamente se puede apreciar que es constante el ausentismo o abandono por parte de los pacientes.

**Tabla de Contingencia BRENTUXIMAB DOSIS 1 \* SITUACIÓN ACTUAL**

|  | SITUACIÓN ACTUAL |         |          | Total |
|--|------------------|---------|----------|-------|
|  | VIVE             | FALLECE | ABANDONO |       |
|  |                  |         |          |       |

|                        |    |             |       |      |       |        |
|------------------------|----|-------------|-------|------|-------|--------|
| BRENTUXIMAB<br>DOSIS 1 | NA | Recuento    | 24    | 5    | 14    | 43     |
|                        |    | % del total | 47,1% | 9,8% | 27,5% | 84,3%  |
|                        | Sí | Recuento    | 3     | 0    | 5     | 8      |
|                        |    | % del total | 5,9%  | ,0%  | 9,8%  | 15,7%  |
| Total                  |    | Recuento    | 27    | 5    | 19    | 51     |
|                        |    | % del total | 52,9% | 9,8% | 37,3% | 100,0% |

#### Pruebas de Chi-cuadrado

|                              | Valor              | gl | Sig. asintótica<br>(bilateral) |
|------------------------------|--------------------|----|--------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson      | 2,981 <sup>a</sup> | 2  | ,225                           |
| Razón de verosimilitudes     | 3,574              | 2  | ,167                           |
| Asociación lineal por lineal | 1,755              | 1  | ,185                           |
| N de casos válidos           | 51                 |    |                                |

a. 4 casillas (66.7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

La frecuencia mínima esperada es .78.

Para la Tercera Hipótesis se plantea:

Ho: No existe relación entre haber recibido una dosis de Brentuximab y su Situación Actual

H1: Existe relación entre haber recibido una dosis de Brentuximab y su Situación Actual

0.225 > 0.05 por ende no se rechaza la hipótesis nula, por estar en área de aceptación.

Es decir no tienen relación estas variables. De acuerdo a la prueba Chi cuadrado no podemos relacionar si un paciente vive o muere sujeto a la administración o no de este anticuerpo monoclonal.

#### Medidas simétricas

|                         |                         | Valor | Error típ. asint. <sup>a</sup> |
|-------------------------|-------------------------|-------|--------------------------------|
| Intervalo por intervalo | R de Pearson            | ,187  | ,145                           |
| Ordinal por ordinal     | Correlación de Spearman | ,180  | ,145                           |

|                    |    |
|--------------------|----|
| N de casos válidos | 51 |
|--------------------|----|

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

21

#### Medidas simétricas

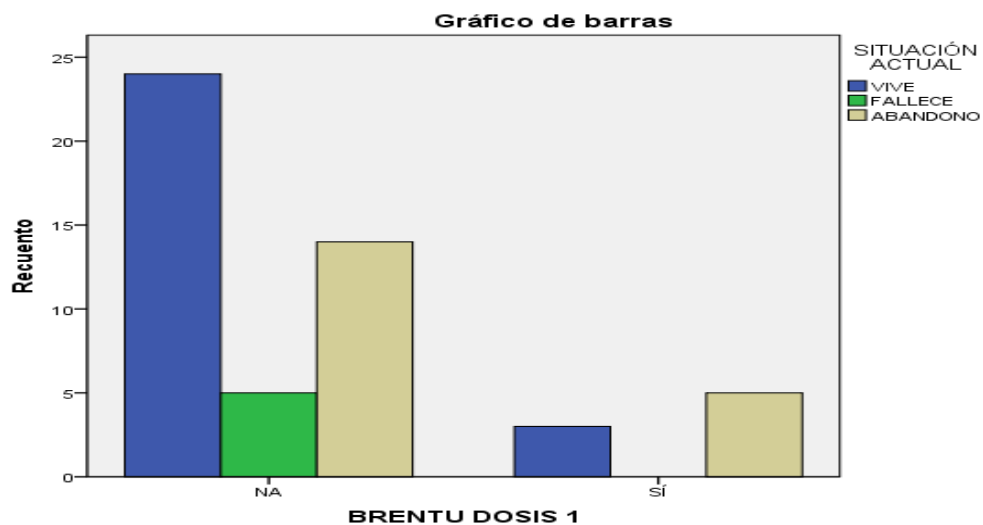
|                                             | T aproximada <sup>b</sup> | Sig. aproximada   |
|---------------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Intervalo por intervalo R de Pearson        | 1,335                     | ,188 <sup>c</sup> |
| Ordinal por ordinal Correlación de Spearman | 1,283                     | ,206 <sup>c</sup> |
| N de casos válidos                          |                           |                   |

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

El contraste de correlación por Pearson y Spearman afirman una baja relación entre variables, inexistente, cercanas a cero.

Y en el contexto de su significancia de la misma manera no poseen la misma.



Gráficamente, los pacientes fallecidos en este estudio no recibieron ninguna dosis de Brentuximab.

## 2.4 Universo y Muestra.

- 76 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin pediátrico registrados en las historias clínicas del Servicio de Oncología pediátrica, en el periodo desde el año 2014 a 2018.

- 51 pacientes se analizaron sus historias clínicas.
- 25 pacientes se excluyeron porque ya habían recibido tratamiento fuera del instituto y sólo venían derivados a Solca, mediante convenio con el IESS o MSP para patología, pet- tac, radioterapia o trasplante.

## 2.5 Operacionalización de variables.

Objetivo 1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin recaído/ refractario:

- Edad
- Género
- Procedencia.

| Objetivo 1. Describir las características sociodemográficas del Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario. |                            |                                                       |                               |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Variable                                                                                                            | Indicador                  | Definición operacional                                | Valores                       | Escala                               |
| Edad                                                                                                                | Promedio o mediana de años | Tiempo transcurrido desde el nacimiento               | Edad en años                  | Continua                             |
|                                                                                                                     | % por rango de edad        | hasta la fecha del estudio                            | Edad en meses                 | Ordinal                              |
| Género                                                                                                              | % por género               | Género biológico del paciente                         | Masculino/ Femenino           | Cualitativa<br>Nominal<br>Dicotómica |
| Procedencia                                                                                                         | Nombre de la ciudad        | Lugar dentro del área de donde se origina el paciente | Las 24 provincias del Ecuador | Nominal                              |

Objetivo 2. Analizar las características clínicas de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin recaído/ refractario:

- Fecha de diagnóstico
- Estadío al diagnóstico
- Subtipo histológicos
- Síntomas B
- Esquema de tratamiento: Protocolo, Quimioterapia de primera línea y rescate.

| Objetivo 2. Analizar las características clínicas de los pacientes con Linfoma de Hodgkin infantil recaído/ refractario. |                    |                                                                                                   |                                              |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|
| Variable                                                                                                                 | Indicador          | Definición operacional                                                                            | Valores                                      | Escala     |
| Fecha de Diagnóstico                                                                                                     | Fecha              | Fecha que inició el Protocolo de Quimioterapia                                                    | 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<br>II<br>III<br>IV                         | Nominal    |
| Sistema de Estadaje                                                                                                      | Nombre del sistema | Grado de extensión de un tumor maligno                                                            | Ann Arbor<br>Saint Jude                      | Dicotómica |
| Subtipo histológico                                                                                                      | % del subtipo      | Sub-categorías del Linfoma de Hodgkin                                                             | Linfoma de Hodgkin                           | Dicotómica |
| Síntomas B                                                                                                               | % de síntomas      | Síntomas clásicos                                                                                 | A<br>B                                       | Dicotómica |
| Protocolo de Tratamiento                                                                                                 | % de protocolo     | Esquema de Quimioterapia administrado                                                             | ABVD<br>OEPA/ COPDAC<br>ASHAP<br>ICE<br>IGEV | Nominal    |
| Grupo de Riesgo                                                                                                          | % de riesgo        | Riesgo asignado de acuerdo a las características del Linfoma                                      | Bajo<br>Intermedio<br>Alto                   | Nominal    |

Objetivo 3. Detallar la sobrevida de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin recaído/ refractario:

- Eventos
- Causa de muerte
- Abandono al tratamiento
- Secuelas.

| OBJETIVO 3. Detallar la sobrevida del Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/refractario. |                              |                                                                 |                    |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------|----------|
| Variable                                                                                 | Indicador                    | Definición operacional                                          | Valores            | Escala   |
| Eventos                                                                                  | % de eventos                 | Estado individual durante el seguimiento                        | Vivo<br>Fallecido  | Nominal  |
| Tiempo de Seguimiento                                                                    | Media<br>Desviación Estándar | Periodo de tiempo entre el inicio y fin del evento              | Meses<br>Años      | Continua |
| Causa de Muerte                                                                          | % causa de muerte            | Cualquier lesión/ enfermedad que produce desarreglo fisiológico |                    | Nominal  |
| Abandono                                                                                 | % abandono                   | Motivos personales, culturales, religiosos, económicos          |                    | Nominal  |
| Secuelas                                                                                 | % secuelas                   | Reversibles, irreversibles                                      | Temprano<br>Tardío | Nominal  |

## 2.6 Gestión de Datos.

La manera como se gestionó los referentes teóricos y el proceso de recopilación de los datos de la investigación se realizó solicitando una autorización al Departamento de Docencia del Instituto Oncológico de Cáncer, ION Solca de Guayaquil, para acceder al registro de historias clínicas de los pacientes oncológicos, con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, con edades comprendidas desde los 5 hasta 19 años, atendidos desde el año 2014 hasta el 2018.

El instrumento de recolección de los datos se basa en detallar las causas de la recaída o refractariedad de Linfoma de Hodgkin infantil, tanto de etiología infecciosa, ambiental, e incluso el abandono al tratamiento que conlleva a una quimioresistencia y mala respuesta a quimioterapia de primera línea.

## 2.7 Criterios Éticos de la Investigación.

*La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.*

*La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que:*

*“El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.*

La razón por la cual Instituto Oncológico de Cáncer, ION SOLCA de Guayaquil aprobó mi investigación es por el contenido científico del mismo, y porque demuestra la realidad de nuestros pacientes pediátricos oncológicos, que a pesar de la recaída o refractariedad al Linfoma de Hodgkin, luchan a diario, por vencer esta patología por medio de terapias innovadoras e inmunoterapias, con lo que hemos logrado reducir la toxicidad secundaria de la quimioterapia y radioterapia. Además reconocer que debemos reforzar el acompañamiento de nuestros pacientes para lograr la adherencia a su tratamiento y seguimiento posterior en sus controles ambulatorios para detectar de manera temprana una posible recaída.

**Criterios de inclusión:** Todas las 51 Historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin pediátrico, que fueron tratados desde su debut, en Solca de Guayaquil, desde el año 2014- 2018.

**Criterios de exclusión:** Las 25 Historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin pediátrico, que recibieron quimioterapia inicial fuera del ION, y que acudieron para realizarse procedimientos varios en Solca de Guayaquil, desde el año 2014- 2018.

## CAPITULO III

### RESULTADOS

#### **3.1 Antecedentes de la población.**

Según los indicadores epidemiológicos del Instituto Oncológico de Cáncer, ION SOLCA de Guayaquil, publicados en el mes de Abril del año 2018, la incidencia del cáncer infantil, desde el año 2013 al 2017, dentro de los 5 cánceres de mayor incidencia por sexo, los linfomas ocupan el segundo lugar, con un porcentaje de 21% en los niños y 11% en las niñas.

Con relación a los indicadores de prestación de servicios de Solca de Guayaquil, comprende el área ambulatoria, que cuenta con pre-admisión para detección oportuna del cáncer; consulta externa oncológica y de especialidad; además de tratamientos oncológicos. En hospitalización, contamos con cirugía oncológica; oncología de adultos y oncología pediátrica; unidad de trasplante de médula ósea; medicina nuclear y unidad de cuidados intensivos. Y el área de emergencia, para atención de niños y adultos; éstas áreas a su vez generan atenciones en los auxiliares de diagnóstico y servicios de apoyo.

En el Servicio de Oncología pediátrica, disponemos de 21 camas en hospitalización de pediatría, 13 camas en unidad pediátrica, para recibir quimioterapia hospitalaria de 24 horas, 8 camas en unidad pediátrica para recibir quimioterapia ambulatoria hasta de 12 horas y 3 camas en el área de emergencia para recibir a pacientes de debút y generalmente pacientes neutropénicos febriles, secundario a quimioterapia, que ingresan para mejorar condiciones clínicas.

Según los reportes del año 2017, en el área de hospitalización hubieron 4.782 egresos hospitalarios, con un promedio anual del 68.5% de ocupación, siendo el área de Oncología pediátrica que registro un 100% de ocupación. La tasa neta de mortalidad fue del 2.5%. El área de emergencia atendió a 15.731 pacientes en el año 2017, con un promedio de 43 pacientes por día.

#### **3.2 Estudio de Campo.**

Previo al desarrollo de esta investigación, se solicitó autorización al Departamento de Docencia del Instituto Oncológico de Cáncer, ION SOLCA de Guayaquil, para acceder a la base de datos de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin pediátrico.

Una vez obtenida la aprobación, se seleccionó al grupo de pacientes que reuniera los criterios de inclusión, dentro del período de tiempo seleccionado para esta investigación, identificando su número de historia clínica, para su posterior revisión.



Cada paciente tiene su expediente digital, conformado por historia clínica, pruebas para estadiaje, estudios medulares, pet- tac al debút y control, exámenes de laboratorios, pruebas de imagen y protocolo de quimioterapia.

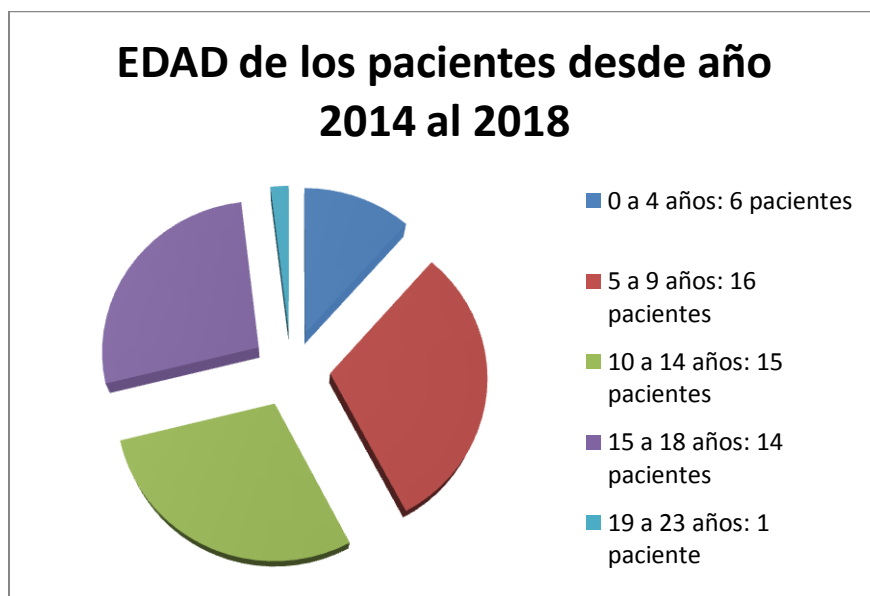
Participaron 51 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin pediátrico. La mediana de edad fue de 10 años. La mediana de seguimiento fue de 8 años. Quince pacientes tenían síntomas B, 8 pacientes tenían gran masa tumoral mediastinal, 16 pacientes tenían estadio III B y 13 pacientes tenían estadio IV B, que fueron los más frecuentes. En relación a la terapia combinada, 26 pacientes se curaron sólo con quimioterapia, 20 pacientes con remisión parcial, requirieron consolidar su tratamiento con radioterapia y 6 pacientes recaídos/ refractarios se beneficiaron del trasplante autólogo.

La sobrevida libre de enfermedad fue del 52.9%. La mortalidad global fue del 9.8%. La recaída global fue del 37.3%, de los cuales 9 pacientes presentaron recaída antes de 12 meses y 15 pacientes recayeron después de los 12 meses.

De los pacientes recaídos, 15 pacientes fueron tratados con quimioterapia de segunda línea y en 2 de ellos se asoció con el Brentuximab vedotin. Los 9 pacientes restantes, se considero refractarios a 2 líneas de quimioterapia, de tercera y cuarta línea, además en 4 de ellos también se administró el anticuerpo monoclonal anti CD 30 ( + ). Los 6 pacientes que fueron tratados de manera combinada, quimioterapia de rescate con inmunoterapia, logrando una respuesta favorable, con remisión morfofmetabolica completa previo consolidar su tratamiento con trasplante. Y 1 paciente recayó a los 3 meses de autotrasplante.

Hubo 20 pacientes que después de terminar su tratamiento integral, posteriormente abandonaron los controles ambulatorios. Y 5 de los pacientes refractarios con mala respuesta a varias líneas de quimioterapia, pasaron a tratamiento Paliativo. Con relación a la pandemia del covid 19, en el mes de marzo del 2020, sólo en 2 pacientes se suspendió temporalmente su quimioterapia.

Gráfico 1. Edad de los pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario. Solca de Guayaquil. 2014- 2018.



Fuente: Historias clínicas de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

En relación a la edad se observa que 16 pacientes (31%) se encuentran en el rango de edad de 5 a 9 años, seguidos de 15 pacientes (29.3%) entre los 10 a 14 años, y 13 pacientes (27.4%) son de 15 a 18 años de edad.

En relación a los datos demográficos se observa que el grupo de edad entre los 10 a los 14 años es el segundo grupo 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 a los estudios de México de Covarrubias y colaboradores 2016; Turquía de Karhan y colaboradores 2019.

Gráfico 2. Género de los pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario. Solca de Guayaquil. 2014- 2018.



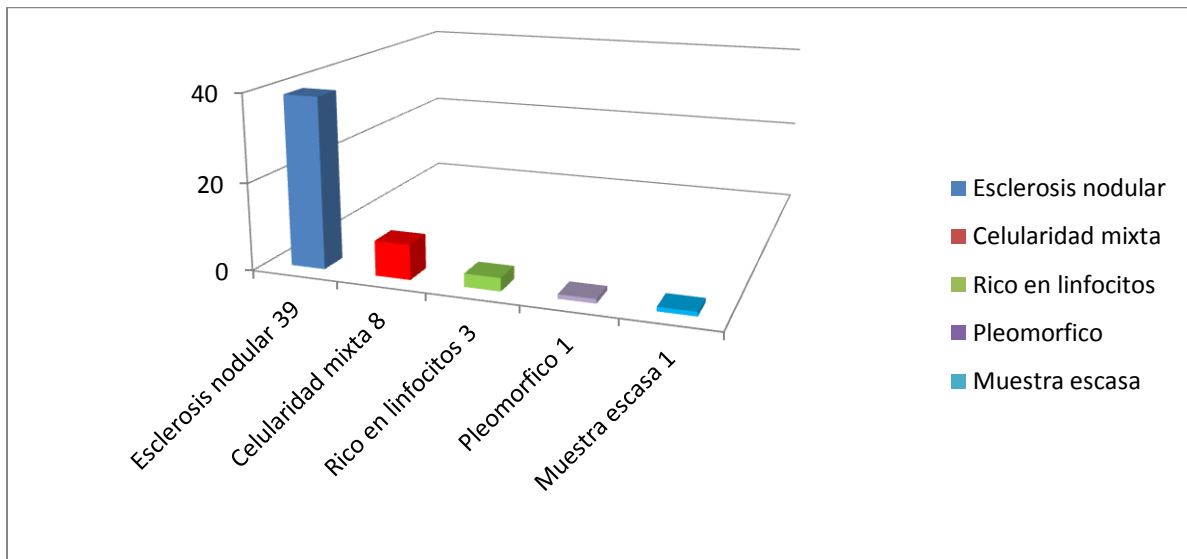
Fuente: Historias clínicas de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

En relación al género se observa que 31 pacientes (60.8%) son niños, y 21 pacientes (39.2%) son niñas. Con una relación 3:1, H:M.

Estos datos son similares a los descritos por la Agencia Española de Medicamentos (2019) , en donde el género masculino fue el más afectado en Europa.

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 patología.

Gráfico 3. Diagnóstico Histológico de Linfoma de Hogdkin: 51 pacientes.  
Solca de Guayaquil. 2014- 2018.



Fuente: Historias clinicas de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

El subtipo histológico observado incluye: 38 pacientes (74.6%) esclerosis nodular, 8 pacientes (15.8%) celularidad mixta, 3 pacientes (5.8%) predominio linfocitario, 1 paciente (1.9%) pleomórfico, 1 paciente (1.9%) muestra escasa.

Desde Chile fue descrito por Cabrera y colaboradores (2019) que el subtipo en primer lugar es la esclerosis nodular en 50% y la celularidad mixta representa un 47%. Siendo este subtipo más frecuente para los pacientes pediátricos.

## CAPITULO IV

### DISCUSIÓN

#### **4.1 Contrastación empírica.**

De los Protocolos de Quimioterapia de Rescate analizados en el presente trabajo, ya sea del grupo europeo, norteamericano y latinoamericano ( Argentina, México, Chile, Colombia, América Central), se concluye que la base para evitar las recaídas o refractariedad al tratamiento, se fundamenta en estadificar bien al paciente con el debút del Linfoma de Hodgkin pediátrico, identificar los factores de riesgo desfavorable, con la finalidad de intensificar su quimioterapia de acuerdo a su estadiaje.

Re-biopsiar al paciente en caso de nuevas adenopatias, antes de iniciar quimioterapia de rescate con o sin inmunoterapia.

Evitar la radioterapia innecesaria para disminuir la toxicidad o segundas neoplasias.

#### **4.2 Limitaciones.**

Para futuras investigaciones sobre Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario, se sugiere describir la relación entre ésta patología y la exposición a insecticidas y pesticidas; al tabaquismo; y a las enfermedades autoinmunes en niños, niñas y adolescentes.

Se sugiere apoyar estudios sobre predisposición genética para el desarrollo de recaída y refractariedad del Linfoma de Hodgkin pediátrico en la población ecuatoriana.

#### **4.3 Líneas de investigación.**

En relación a la evaluación de la respuesta y seguimiento de los pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído o refractario. Se sugiere la visita clínica con examen físico exhaustivo y laboratorio completo cada 4 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego una vez por año para control de la toxicidad tardía.

El seguimiento con imágenes debe adaptarse al criterio clínico y sospecha de recaída, no se recomienda el seguimiento tomográfico de rutina, intentando disminuir la exposición innecesaria a rayos. En caso al PET/TC, se recomienda esperar 3 a 4 semanas luego de la última quimioterapia y hasta 3 meses post Radioterapia. En pacientes con antecedentes de Radioterapia en cuello es necesario el control anual con dosaje TSH, y en los casos de haber recibido Radioterapia mediastinal se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardíaca.

#### **4.4 Aspectos relevantes.**

El desafío actual es disminuir el costo de curación. Para ello es necesario la detección temprana de la recaída o refractariedad al tratamiento del Linfoma de Hodgkin en niños y adolescentes, para iniciar la quimioterapia de rescate de manera oportuna, y evitar la quimioresistencia o toxicidad a largo plazo.

La inclusión de nuestros pacientes oncológicos pediátricos en unidades pediátricas multidisciplinarias, incorporándolos en protocolos cooperativos nacionales e internacionales, para su abordaje terapéutico con quimioterapias innovadoras.

El acompañamiento a los pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico, para fomentar la adherencia al tratamiento y a los controles ambulatorios posteriores, mediante un seguimiento cercano para control de efectos secundarios del tratamiento.

## CAPITULO V

### PROPUESTA

En el contexto de la pobre respuesta a la quimioterapia de primera línea para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin pediátrico y por ende alto riesgo de recaída y refractariedad, por lo que este estudio también está encaminado a crear conciencia a las autoridades sanitarias para brindar apoyo a las instituciones hospitalarias dedicadas a combatir el cáncer infantil, en relación a facilitar el acceso a inmunoterapias, en particular a los anticuerpos monoclonales, como el Brentuximab vedotin, que no consta en el cuadro básico, pero que es una terapia innovadora que consigue remitir el linfoma en 94%.

Actualmente se recomienda el seguimiento a largo plazo del Linfoma de Hodgkin infantil, tras la remisión, porque a partir de los 5 años, los pacientes pueden presentar complicaciones derivadas del tratamiento, sobre todo en los que han recibido quimioterapia asociada a la radioterapia, como el hipotiroidismo, trastornos cardiovasculares, toxicidad cardiaca o toxicidad pulmonar o incluso segundas neoplasias.

### CONCLUSIONES

En el presente trabajo se realiza una revisión sobre los 51 casos clínicos de Linfoma de Hodgkin recaído o refractario y la experiencia reportada en el Instituto Oncológico de Cáncer de Guayaquil, ION SOLCA durante un lapso de 5 años.

El Linfoma de Hodgkin es la segunda causa de cáncer pediátrico en el Ecuador, se considera la enfermedad maligna más frecuente en niños de 5 años hasta los adolescentes entre los 15 y 18 años. Actualmente, la mayoría de los pacientes con esta patología son potencialmente curables en 80% de los casos, con la quimioterapia de primera línea. Sin embargo, a pesar de los avances logrados en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin en pediatría, con la quimioterapia de primera línea, un porcentaje de pacientes se comportará como refractarios al tratamiento o presentará una recaída antes o después de 12 meses.

El estadiaje del debut fue el principal factor de predicción de sobrevida global, además la presencia de síntomas B y gran masa tumoral mediastinal que también afectó el pronóstico.

Un 50% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin que reciben autotrasplante presentarán recidiva precozmente, el 22% lo harán en los 3 primeros meses, 50% en los 6 meses, 71% en el primer año y 90% en los 2 primeros años tras el trasplante.

Afortunadamente el Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído o refractario es una de las pocas enfermedades oncológicas que dan una segunda oportunidad, que se puede beneficiar de la radioterapia o de una quimioterapia de rescate de segunda, tercera o hasta cuarta línea de tratamiento.

Para lograr alcanzar una remisión morfometabolica completa, previo consolidar su tratamiento con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Y la inmunoterapia, con anticuerpos monoclonales anti- cd 30 positivo o Brentuximab vedotin, es una de las terapias innovadores o dianas moleculares, que se ha podido ofrecer a nuestros pacientes cuando recaen, pero en la actualidad, hay guías internacionales que lo plantean como terapia de primera línea.

## RECOMENDACIONES

Durante la valoración de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya la estructura familiar y los antecedentes familiares de cáncer.

En relación a la inmunoterapia, a través de las nuevas dianas moleculares, tanto el brentuximab vedotin y nivolumab, tienen indicación en pacientes adolescentes recaídos/refractarios, de más de 16 años en adelante, inicialmente asociado a quimioterapia de segunda o tercera línea, como BRE-ESHAP o con el ICE, IGEV, DHAP, previo trasplante y después del trasplante. Actualmente en los pacientes con Linfoma de Hodgkin en adolescentes, también proponen a éstos 2 anticuerpos monoclonales como quimioterapia de primera línea y monoterapia individualmente.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Albarran Severo Beatriz, Complejo asistencial universitario de Palencia, capitulo 15: Linfoma de Hodgkin, pagina 151: Guia Linfoma 2020, Asociación Castellano- Leonesa de Hematología y Hemoterapia.

Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. 14 de octubre de 2019: Informe de Posicionamiento Terapéutico de brentuximab (Adcetris ) para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre.

Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. Blood. 2016;127(3):287-95.

André M., Girinsky T., et al. Early Positron Emission Tomography Response- Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10. Trial. J Clin Oncol 2017; 35:1786-1794.

Arch Argent Pediatric 2019; 117 ( 5 ): e459 e 465: Desenlace de 102 pacientes con linfoma de hodgekin menores de 5 años.

Bartlett NL. Fine tuning the treatment of Hodgkin's lymphoma. Editorial. N Engl J Med. 2016;374: 2490-2492.

Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Mohty M, Castagna L, Peggs KS, et al. Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a report from the EBMT Lymphoma Working Party. British Journal of Haematology. 2018;181(1):86-96.

Böll B , Goergen H, Behringer K, Bröckelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood. 2016; 127(18): 2189-2192.

Bol Clin Hosps Infant Edo Son 2016; 33 ( 1 ), 9-13: Linfoma de Hodhgkin. Factores Pronósticos asociados a la Respuesta del Tratamiento.

Borchmann P, Goergen H, Kobe et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.

Cabrera ME, Puga B. Torres V, Salinas M. Evaluación del tratamiento de linfoma de Hodgkin con esquema ABVD en Chile. Rev Med Chile 2019; 147: 437-443.

Compendio de Indicadores epidemiológicos y prestación de servicios. SOLCA Matriz 2.017. Departamento Gestión de la Información y Productividad. Abril 2.018.

Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(4):331-44.

Constine L, et al. Role of Radiation Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the ILROG. Int J Radiation Oncol Biol Phys.2018; Vol. 100, No 5:11001118.

Chen R, Zinzani PL, Fanale et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/ Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017 Jul 1;35(19):2125-2132.

Domingo Domènech Eva Dra. y Dr. José M. Moraleda Jiménez, Capítulo 4, pagina 32 a 37: Guía de Práctica Clínica de GELTAMO para el TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). 2019. TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA O REFRACTARIEDAD.

Fanale MA et al. Encouraging activity for R-CHOP in Advanced Stage Nodular Lymphocyte Hodgkin Lymphoma. Blood. 2017. 130:472-477.

Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):324-328.

HEMATOLOGÍA. Volumen 17 N°2 159-168.2013: Linfoma de Hodgkin en pediatría: nuevos paradigmas.

Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Mar;16(3):245-254.

Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Alexander Foss A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016; 374: 2419-29.

LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018 Jul 5;132(1):40-48.

Maly J, Alinari L. Pembrolizumab in classical Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol 2016; 97: 219-27.

Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, Carlo-Stella C, Ansell SM, Perales MA, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017;129(10):1380-8.

Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018 Dec 20;132(25):2639-2642.

Pavlovsky A, Fernandez I, Kurgansky et al. PET-adapted therapy after three cycles of ABVD for all stages of Hodgkin lymphoma: results of the GATLA LH-05 trial. *BJH*. 2019 Jan 1-8.

Scott LJ. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30Positive Hodgkin Lymphoma. *Drugs*. 2017;77(4):435-45.

Shippee BM, Bates JS and Richards KL. The role of screening and monitoring for bleomycin pulmonary toxicity. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22: 308-12.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R ,et al The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127:2375-90.

Szelagowski M; Berro ; Chavarri A; De Luca T; Korin L; Kusminsky G; Montivero R; Sardu L; Seehaus C; Prates M. Hospital Italiano La Plata, 2Hospital Universitario Austral, 3Sanatorio Sagrado Corazón, Instituto Alexander Fleming, 5Hospital Privado Córdoba, Hospital italiano buenos aires. IMPACTO DEL PET-TC FDG PRETRASPLANTE EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON LINFOMAHODGKIN RECAIDO/REFRACTARIO SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTOLOGO DE CÉL. HEMATOLOGÍA: Volumen 21 N° Extraordinario 1er Congreso Argentino de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas • 2do Congreso del LABMT, 84-102, 2017.

Von Tresckow B, Morschhauser F, Szer J, Eichenauer DA, Abramson JS, Sureda A, et al. Panobinostat consolidation in patients with Hodgkin lymphoma at risk for relapse after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant: final results after early trial discontinuation. *Leukemia & Lymphoma*. 2017;58(1):222-5.

Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, Castagnoli A, Ciccone G, Evangelista A, et al. Interim Positron Emission Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34:1376-1385.

## ANEXOS

Gráfico 4. 76 Pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario.

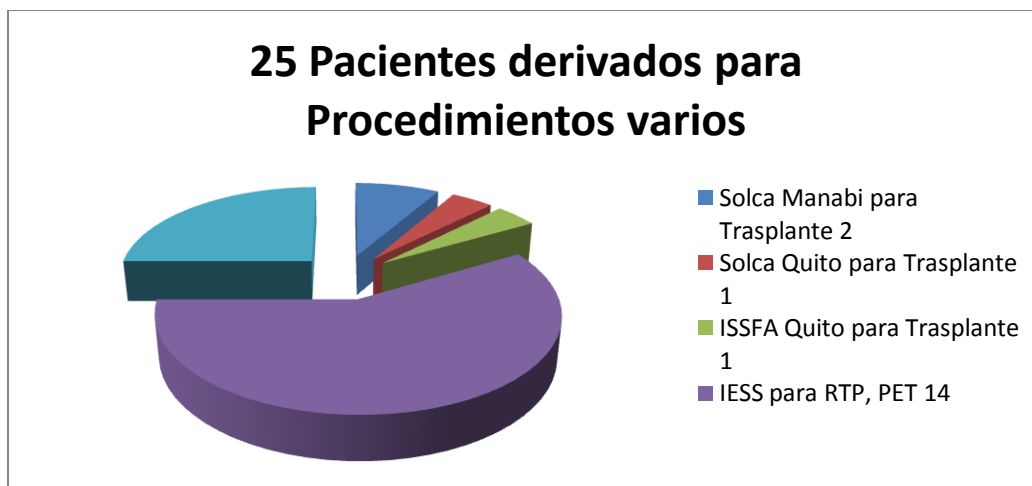
Solca de Guayaquil. 2014- 2018.



Fuente: Historias clínicas de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

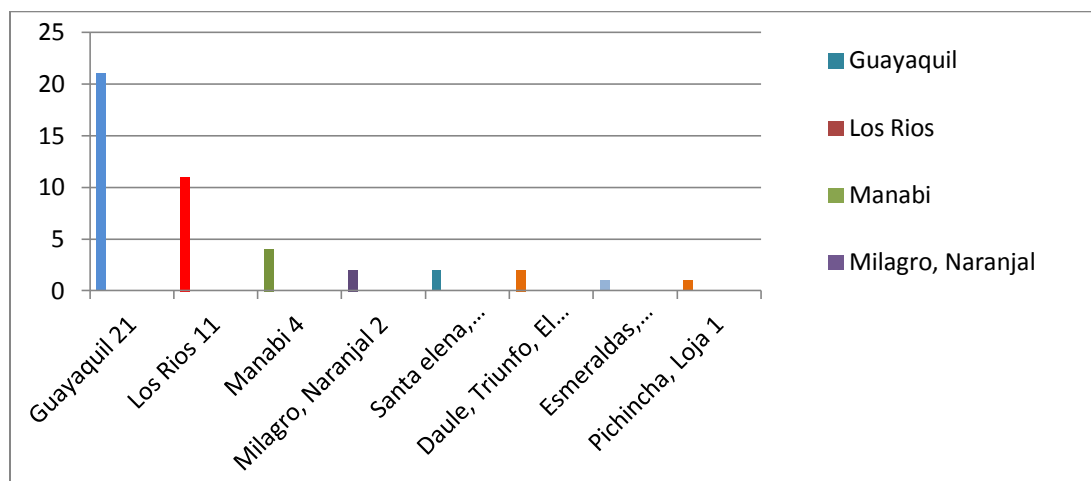
Gráfico 5. 25 Pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario.

Solca de Guayaquil. 2014- 2018.



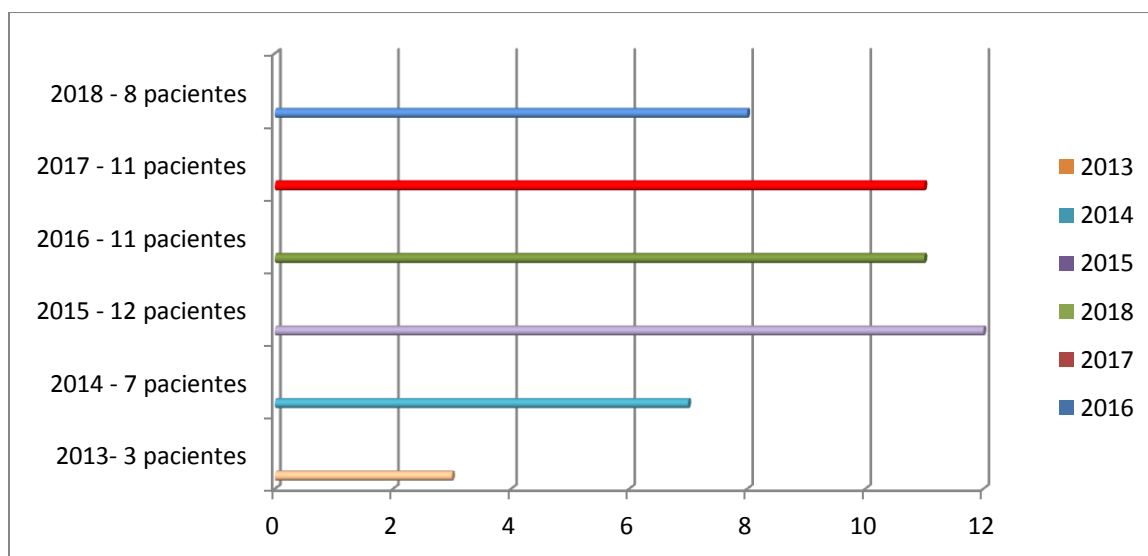
Fuente: Historias clínicas de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Gráfico 6. Situación geográfica de los pacientes Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario. Solca de Guayaquil. 2014- 2018.



Fuente: Historias clinicas de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Gráfico 7. Debut de Pacientes por año con Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario. Solca de Guayaquil. 2014- 2018: 52 pacientes



Fuente: Historias clinicas de pacientes con Linfoma de Hodgkin.



Presidencia  
de la República  
del Ecuador



Plan Nacional  
de Ciencia y Tecnología



**SENESCYT**  
SECRETARÍA NACIONAL DE EDUCACIÓN SUPERIOR,  
CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN

## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO: DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS DE LA RECAIDA DEL LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIÁTRIA

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| AUTOR: DRA MARÍA DE JESÚS POVEDA AYORA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TUTOR: DRA. VERONICA EL ROCIO ROSERO ARMIJOS            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | REVISOR: DR. RICARDO VARGAS ROQUE                       |
| INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | FACULTAD: CIENCIAS MÉDICAS                              |
| ESPECIALIDAD: ONCOLOGIA Y HEMATOLOGIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                         |
| FECHA DE PUBLICACIÓN:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | No. DE PÁGS: 40                                         |
| ÁREAS TEMÁTICAS: ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                         |
| PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario, quimioterapia de rescate, inmunoterapia, trasplante.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                         |
| <p>RESUMEN: <b>Antecedentes:</b> En el Ecuador, el Linfoma de Hodgkin es la segunda causa de cáncer pediátrico, con más alta tasa de curación, alrededor del 80%. Pero, aún se desconocen las causas precisas de recaída o refractariedad. <b>Objetivo General:</b> Reconocer de manera oportuna los signos y síntomas relacionados al Linfoma de Hodgkin pediátrico recaído/ refractario, para alcanzar un diagnóstico temprano. <b>Metodología:</b> Se realizó un estudio retrospectivo - descriptivo de los pacientes con Linfoma de Hodgkin pediátrico en el Instituto Oncológico de Cáncer de Guayaquil, ION SOLCA de Guayaquil, atendidos durante el período comprendido desde el año 2.014 al 2.018, en el lapso de 5 años. Se revisaron 76 historias clínicas con diagnóstico histológico de Linfoma de Hodgkin, de los cuales se seleccionaron 51 casos clínicos. Y se excluyeron a 25 pacientes, que ya habían recibido tratamiento fuera del instituto. <b>Resultados:</b> La sobrevida libre de enfermedad fue del 52.9%. La recaída global fue del 37.3%. La mortalidad global fue del 9.8%. <b>Conclusiones:</b> Dentro de los factores pronósticos desfavorables con alto riesgo de recaída, se destacan el género masculino, estadio clínico al debut, presencia de los síntomas B o masa Bulky y pet-tac inter-in en progresión. El tratamiento del Linfoma de Hodgkin infantil recaído/ refractario es la quimioterapia de rescate de segunda línea, asociado o no a inmunoterapia, previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.</p> |                                                         |
| No. DE REGISTRO (en base de datos)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | No. DE CLASIFICACIÓN:                                   |
| DIRECCIÓN URL (tesis en la web):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                         |
| ADJUNTO PDF:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |
| CONTACTO CON AUTOR:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Teléfono: 0911972842 E-mail: maje282004@yahoo.com       |
| CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nombre: COORDINACIÓN DE POSGRADO                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Teléfono: 2288086                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | E-mail: <b>postgrado-fcm @ug.edu.ec</b>                 |

: Av. Whymper E7-37 y Alpallana, edificio Delfos, teléfonos (593-2) 2505660/1; y en la Av. 9 de octubre 624 y Carrión, edificio Promete, teléfonos 2569898/9. **Fax: (593 2) 2509054**