



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Trabajo de Fin de Grado

Curso 2024-2025

GRADO EN ENFERMERÍA

ABORDAJE PEDIÁTRICO DEL LINFOMA DE HODGKIN

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Patricia Graupner Recio

Tutor/a: Jonathan Rojo Ruiz

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por haberme dado la oportunidad de estudiar aquello que me apasionaba, por vuestro apoyo incondicional y por estar siempre a mi lado, incluso en los momentos más difíciles. Vuestro esfuerzo y confianza en mí han sido fundamentales para llegar hasta aquí. Este logro es también vuestro.

A mis hermanas, por estar a mi lado en cada etapa de este camino y por decidir seguir mis pasos, vais a ser unas enfermeras maravillosas, estoy orgullosa de vosotras.

A Samuel, por haber confiado en mí desde el primer día, por haber estado siempre a mi lado durante todo el proceso y haber sido la calma que tanto he necesitado.

A la universidad por darme un espacio de crecimiento profesional y personal. Durante estos años, he adquirido no solo conocimientos, sino también valores y experiencias que llevaré conmigo a lo largo de mi vida. Gracias a todos los docentes y profesionales que han formado parte de este recorrido.

A mí misma, por demostrarme que todo esfuerzo tiene su recompensa, que los sueños sí que se cumplen y que al final, todo acaba saliendo bien.

Pero en concreto, gracias a mi tía y a mi abuela, por haberle dado sentido a este trabajo, por vuestra fortaleza y perseverancia y por haber hecho posible lo imposible, sois un verdadero ejemplo a seguir.

RESUMEN

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático, considerado uno de los más frecuentes en la población pediátrica y presenta elevadas tasas de curación. Sin embargo, la propia enfermedad y su tratamiento puede conllevar importantes efectos adversos a corto y largo plazo, de tal manera que la tendencia actual consiste en aplicar terapias menos tóxicas y más individualizadas.

Objetivos

Actualizar información relacionada con la eficacia, seguridad y evolución del abordaje diagnóstico y terapéutico del LH infantil.

Material y métodos

Se ha elaborado una revisión sistemática, siguiendo la metodología descrita en la declaración PRISMA 2020. La búsqueda de artículos se realizó utilizando la base de datos Pubmed y se incluyeron artículos publicados entre 2019 y 2025, en inglés o español, que abordaran el manejo del LH en pacientes menores de 21 años.

Resultados

Se seleccionaron 11 artículos con diferentes enfoques, desde nuevas herramientas diagnósticas, hasta tratamientos adaptados a la respuesta temprana, y terapias dirigidas y combinadas. Todos destacan una alta tasa de supervivencia, aunque con riesgo de complicaciones tardías.

Conclusiones

El manejo del LH pediátrico ha avanzado hacia un enfoque más individualizado que permite reducir la toxicidad sin comprometer la eficacia. No obstante, persiste la necesidad de estandarizar los regímenes terapéuticos y reforzar el seguimiento a largo plazo para abordar las secuelas físicas y psicosociales en los supervivientes.

Palabras clave Linfoma de Hodgkin, paciente pediátrico, tratamiento personalizado, supervivencia.

ABSTRACT

Introduction

Hodgkin lymphoma (HL) is a type of cancer that affects the lymphatic system and is considered one of the most common in the pediatric population, with high cure rates. However, the disease itself and its treatment can lead to significant short- and long-term adverse effects, so the current trend is toward less toxic and more individualized therapies.

Objectives

To update information related to the efficacy, safety, and evolution of the diagnostic and therapeutic approach to childhood HL.

Materials and methods

A systematic review was conducted following the methodology described in the PRISMA 2020 declaration. The search for articles was conducted using the PubMed database and included articles published between 2019 and 2025, in English or Spanish, that addressed the management of HL in patients under 21 years of age.

Results

Eleven articles were selected with different approaches, ranging from new diagnostic tools to treatments tailored to early response, and targeted and combination therapies. All highlight a high survival rate, albeit with a risk of late complications.

Conclusions

The management of pediatric HL has advanced toward a more individualized approach that reduces toxicity without compromising efficacy. However, it remains a need to standardize therapeutic regimens and strengthen long-term follow-up to address physical and psychosocial sequelae in survivors.

Keywords: Hodgkin lymphoma, pediatric patient, personalized treatment, survival

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	6
2. HIPÓTESIS	7
3. OBJETIVOS	7
4. MATERIAL Y MÉTODOS	8
4.1. DISEÑO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	8
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	8
4.3. HERRAMIENTAS PARA EVALUAR LA EVIDENCIA	9
4.4. SINTESIS DE LA EVIDENCIA	9
4.5. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE SELECCIÓN	9
5. RESULTADOS	10
6. DISCUSIÓN	20
7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	27
7.1. Limitaciones	27
7.2. Fortalezas	28
8. APLICACIÓN A LA PRACTICA CLÍNICA	28
9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	29
10. CONCLUSIÓN	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Componentes formato PICO. Elaboración propia.....	7
Tabla 2. Criterios de inclusión y de exclusión. Elaboración propia.....	8

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo.....	10
----------------------------------	----

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABVD: Adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina.

ABVE-PC: Doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido – prednisona y ciclofosfamida

ADC: Coeficiente de difusión aparente (*apparent diffusion coefficient*)

AEPA-CAPDac: Bv, etopósido, prednisona y doxorubicina – ciclofosfamida, Bv, prednisona y dacarbazina.

AVPC: doxorubicina, vincristina, prednisona y ciclofosfamida

BEAM: bendamustina, etopósido, citarabina y melfalán

Bv: Bentruximab vedotina

CASPe: *Critical Appraisal Skills Programme* español

DHAP: dexametasona, citarabina a dosis altas, cisplatino

DWI: Imágenes ponderadas por difusión (*diffusion-weighted imaging*)

EOT: Final del tratamiento (*End Of Treatment*)

FD: Dimensión fractal (*fractal dimensión*)

FDG: fluorodesoxiglucosa

HUFRA: Unidades de Hounsfield y dimensión fractal (*Hounsfield units and fractal dimensión*)

IFRT: Radioterapia de campo involucrado (*Involved-field radiation therapy*)

JB: *Joanna Briggs Institute*

LH: Linfoma de Hodgkin

- **LHc:** Linfoma de Hodgkin clásico
- **LHPL:** Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular
- **LH R/R:** Recurrente o Refractario

OEPA-COPDac: Vincristina, etopósido, prednisona y doxorubicina – ciclofosfamida, Vincristina, prednisona y dacarbazina.

OPPA-COPP: Vincristina, procarbazona, prednisona y doxorubicina – Ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona

PET: Tomografía por emisión de positrones

Qmx: Quimioterapia

RC: Remisión completa

RER: Respuesta temprana rápida (*rapid early responders*)

RMC: Remisión metabólica completa

RMP: Remisión metabólica parcial

RNRT: Radiación ganglionar residual (*residual node radiation*)

Rtx: Radioterapia

SER: Respuesta temprana lenta (*slow early responders*)

SG: Supervivencia general

SSC: Supervivencia sin complicaciones

SSP: supervivencia sin progresión

SUV: Valor de captación estandarizado (*standardized uptake value*)

TARC: Timo y quimiocina regulada por activación (*Thymus and activation-regulated chemokine*)

TC: tomografía computarizada

VSG: Velocidad de sedimentación globular

WB-MRI: Resonancia magnética de cuerpo entero (*Whole-body magnetic resonance imaging*)

XRA: Atenuación de rayos X (*X-ray attenuation*)

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH), también denominado enfermedad de Hodgkin, es un tipo de neoplasia maligna que afecta al sistema linfático. Se distingue por la presencia de un pequeño número de células cancerígenas, conocidas como células de Reed-Sternberg, que suponen el 5% del ganglio linfático aproximadamente. Según describe la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), esta enfermedad se origina por una alteración genética de los linfocitos B, que les impide producir anticuerpos, afectando su capacidad fisiológica, por lo que se activa una muerte celular programada. Sin embargo, por razones desconocidas, el linfocito logra sobrevivir y comienza a proliferarse de manera descontrolada en el ganglio linfático (1).

Si bien su causa es desconocida existen factores de susceptibilidad genética como antecedentes familiares y factores ambientales que pueden influir en su desarrollo. Entre éstos se incluyen la exposición previa a radioterapia, quimioterapia o fenitoína, así como infecciones por el VIH o el virus de Epstein-Barr (VEB), especialmente en países en desarrollo (2).

Tipos de Linfoma de Hodgkin

La OMS identifica principalmente dos tipos de linfoma de Hodgkin; clásico (LHc) y con predominio linfocítico nodular (LHPL)(3).

El **LHc** supone entre el 85% y el 90% de los casos en pediatría y se subdivide en; esclerosis nodular, que constituye el 80% de los casos en preadolescentes y adolescentes, y el 55% en niños de menor edad, y se caracteriza por la formación de bandas densas de colágeno que fragmentan el ganglio en nódulos; celularidad mixta, se asocia con una eosinofilia prominente y constituye un 10% en adolescentes y un 20% en niños de hasta 10 años; y otras variantes menos frecuentes en la población infantil denominadas depleción linfocitaria y rico en linfocitos.

Por otro lado, entre el 10%-15% de los casos se tratan de **LHPL**. Se distingue por una acumulación de pequeños linfocitos e histiocitos, además de por la presencia de células tumorales con morfología en “palomita de maíz”, siendo estas distintas a las de Reed-Sternberg, morfológica y genéticamente (4).

Incidencia y prevalencia

Según los datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP), de todas las neoplasias diagnosticadas en la población infantil, los linfomas constituyen un 12%, registrándose cada año, entre 130-150 casos nuevos.

En la edad pediátrica, el LH constituye el 6% de todos los cánceres infantiles, y representa un tercio de los linfomas en este grupo de edad. En países económicamente desarrollados presenta dos picos de incidencia: uno en adolescentes y adultos jóvenes, y otro en adultos mayores de 50 años. En las dos primeras décadas su incidencia aumenta progresivamente con la edad, alcanzando en el grupo de 15 a 19 años, los 29 casos por millón, siendo una de las patologías tumorales más comunes en la adolescencia. Además, la distribución por sexo varía en función de la edad: en la adolescencia, la incidencia es mayor en mujeres, mientras que, en niños menores de 5 años, es cinco veces mayor en varones (4).

Sintomatología y Diagnóstico

Generalmente el Linfoma de Hodgkin comienza a manifestarse con adenopatías, unas masas indoloras, que se pueden localizar en los ganglios linfáticos cervicales o supraclaviculares (50-60%) y axilares (30%). Los ganglios afectados suelen ser firmes y estar agrupados y presentan un crecimiento lento.

Conforme la enfermedad progresa por el sistema linfático, habitualmente afectando áreas adyacentes, surgen otras manifestaciones, como los denominados “síntomas B”, presentes en al menos el 25% de los casos, caracterizados por la presencia de fiebre, sudoración nocturna profusa y pérdida de peso involuntaria superior al 10% en seis meses, asociado a menudo a una pérdida de apetito (5).

Estos síntomas son relevantes para el pronóstico y la estadificación, ya que pueden indicar afectación de los ganglios linfáticos internos, las vísceras o la médula ósea. En ocasiones, se observa una fiebre muy característica, denominada de Pel-Ebstein, que alterna episodios de fiebre alta con periodos de temperatura normal o incluso baja. Por otro lado, la caquexia es habitual según progresa la enfermedad, y las masas tumorales pueden comprimir diversas

estructuras, lo que ocasiona síntomas como ictericia, linfedema o disnea grave y sibilancias por la obstrucción de las zonas adyacentes (2,5).

Para el diagnóstico del LH en la población pediátrica se sigue un proceso que integra evaluación clínica, pruebas de imagen y de laboratorio, así como confirmación histológica. De esta manera se pretende establecer el estadio de la enfermedad para ajustar el tratamiento y predecir el pronóstico (6).

Principalmente se realiza una anamnesis exhaustiva y un examen físico completo, con el objetivo de identificar los ya explicados síntomas B; a su vez se solicitan las pruebas de laboratorio, que incluyen un hemograma completo con recuento diferencial y un análisis de los distintos tipos de glóbulos blancos, así como la medición del proteinograma y de la velocidad de sedimentación globular (VSG), además de otras pruebas para evaluar las funciones hepáticas y renales. También es recomendable, medir las inmunoglobulinas y realizar serologías con el fin de valorar infecciones previas por virus de Epstein-Barr, hepatitis B y C, o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)(7).

A la hora de determinar la estadificación resultan fundamentales las pruebas por imagen. Como prueba inicial, se realiza una radiografía de tórax para evaluar la presencia de linfadenopatías indoloras y/o de adenopatías mediastínicas. Si se detectan anomalías se evalúa la extensión de la enfermedad mediante una tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) en tórax, abdomen y pelvis, que actualmente se considera el estudio de elección para valorar la actividad metabólica del tumor. En determinados centros se ha comenzado a utilizar una alternativa menos invasiva en cuanto a radiación, denominada imagen por resonancia magnética de cuerpo entero (WB-MRI), que permite una evaluación anatómica y funcional precisa con menos exposición radiactiva, especialmente útil en pacientes pediátricos (8,9).

Para establecer un diagnóstico histológico preciso es necesario realizar una biopsia del ganglio linfático afectado, para poder identificar las características células de Reed-Sternberg (7). En la presentación inicial de LH, la afectación del sistema nervioso central es extremadamente rara, por lo que salvo, sospecha

clínica fuerte, no se realiza punción lumbar de manera rutinaria, para analizar el líquido cefalorraquídeo (10).

Actualmente el sistema de estadificación empleado para el LH es la clasificación de Lugano, basada en el antiguo sistema de Ann Arbor.

Este sistema tiene en cuenta la extensión del tumor anatómicamente y la afectación extra ganglionar del mismo, y consta de cuatro estadios principales (11). Además, los pacientes pediátricos con LH se agrupan en categorías en función de si son de riesgo bajo, intermedio y alto, teniendo en cuenta el estadio, los síntomas B y la carga tumoral. En función de esta clasificación de riesgo se sigue un plan de tratamiento específico, adecuado a las características de la enfermedad (5).

Tratamiento

El tratamiento del linfoma de Hodgkin ha avanzado significativamente en las últimas décadas, buscando maximizar las tasas de curación y minimizar los efectos adversos a largo plazo. Los ensayos actuales emplean un enfoque de tratamiento basado en el riesgo y la respuesta del paciente, en el que se intenta adaptar tanto intensidad y duración de la quimioterapia, así como la dosis de radiación. Además, en la planificación se tiene en cuenta la vulnerabilidad del paciente en función de su edad y sexo (8).

El tratamiento con **quimioterapia** (Qmx) sigue siendo una de las opciones principales, basados en regímenes multifarmacológicos ajustados a cada caso. Actualmente se utilizan protocolos como el ABVE-PC (doxorrubicina, bleomicina, vincristina y dacarbazina- prednisona y ciclofosfamida) y el OEPA-COPDAC (vincristina, etopósido, prednisona y doxorrubicina – ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina), adaptados a la respuesta temprana de cada caso, permite reducir la dosis acumulada de fármacos tóxicos y, en algunos casos, evitar la necesidad de radioterapia. Estos regímenes tienen como finalidad evitar efectos adversos graves y han contribuido a lograr altas tasas de curación en pacientes pediátricos (12)

La **radioterapia** (Rtx) se aplica de manera selectiva y en dosis reducidas, especialmente en pacientes que no responden al tratamiento con quimioterapia o en estadios avanzados de la enfermedad. Actualmente, se intenta evitar la

radiación en aquellos niños que responden precozmente para evitar los efectos adversos que ocasiona como la toxicidad cardiopulmonar o el riesgo de padecer cánceres secundarios (13).

En los últimos años se han descubierto terapias dirigidas útiles en pacientes con recaídas o enfermedad refractaria, como el bentruximab vedotina, un anticuerpo monoclonal, y fármacos inmunoterapéuticos como el nivolumab, que han demostrado ser eficaces y bien tolerados por la población infantil (14). En casos seleccionados de recaída, también se considera el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, especialmente en escenarios de mal pronóstico.

Pronóstico

El linfoma de Hodgkin infantil tiene una tasa de curación a 5 años que alcanza el 97% y, según el riesgo, en estadios tempranos, la supervivencia libre de eventos a 2 años es del 87%, siendo del 91% en intermedios y 86% en avanzados. No obstante, estos pacientes suelen presentar una significativa morbilidad tardía, que se relaciona directamente con el uso de la radiación, la quimioterapia y la cirugía de estadificación. Estas complicaciones pueden afectar al sistema inmunitario, al sistema reproductor (toxicidad gonadal), al endocrino (anomalías tiroideas), al cardiovascular, al crecimiento osteomuscular, a la función pulmonar, y aumentar el riesgo de tumores benignos o malignos en el futuro (15).

La toxicidad a largo plazo sigue siendo la principal preocupación, por ello se prioriza el uso de tratamientos menos agresivos, adaptados a la respuesta de cada paciente y con un seguimiento prolongado. Es por esto por lo que, en las últimas décadas el tratamiento del LH infantil ha experimentado grandes avances para reducir la exposición a la radiación y a fármacos agresivos (16).

Cuidados de enfermería

La atención integral del niño con LH requiere no solo intervenciones clínicas precisas, sino también un enfoque educativo y emocional centrado en el paciente y su familia. Los cuidados de enfermería están enfocados en preparar al niño y a su familia para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos, explicar los efectos secundarios del tratamiento, y brindar apoyo emocional.

Tras el ingreso de un niño con sospecha de LH, se solicitan múltiples pruebas, (como aspiración de médula ósea y biopsia de ganglios), que deben ser explicadas por su carácter invasivo. Los efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia varían según el fármaco que se administre y la dosis de radiación, sin embargo, es muy importante conocer los más comunes, como las náuseas o la fatiga, ya que una de las funciones principales de la enfermería es la de aliviar estos síntomas con el fin de disminuir el sufrimiento del paciente, empleando medidas farmacológicas o de confort.

Es esencial explicar a la familia de forma clara y comprensible los efectos la enfermedad y su tratamiento, lo que permite una mayor participación y adherencia al proceso terapéutico. La administración de los tratamientos debe realizarse siguiendo rigurosamente las pautas establecidas, para asegurar una correcta dosificación de los fármacos. Al mismo tiempo, los efectos secundarios deben ser identificados y manejados de manera oportuna para minimizar el impacto en el bienestar del niño, al igual que la prevención de complicaciones, como infecciones o alteraciones metabólicas, constituye otra prioridad en los cuidados de enfermería.

Además, es muy importante brindar un apoyo emocional estable durante todas las etapas del proceso terapéutico, tanto al niño como a su familia, para fomentar las habilidades de afrontamiento y adaptación a una enfermedad crónica. Finalmente, es imprescindible controlar el crecimiento y desarrollo del niño para asegurar que estos continúen de forma adecuada a pesar del proceso terapéutico, así como mantener la calidad de vida del mismo durante todo el proceso (17).

JUSTIFICACIÓN

Por lo visto anteriormente, mantenerse actualizados en el área de los cuidados oncológicos es muy importante a todas las edades. Este trabajo pretende centrarse en pacientes de hasta 21 años, diagnosticados con LH, ya que el niño oncológico no se enfrenta solo a los síntomas de la enfermedad, sino que se somete a un largo proceso de tratamiento, en muchas ocasiones invasivo, que puede llegar a producir efectos adversos a corto y a largo plazo. Por todo ello resulta necesario conocer el impacto físico de todo el proceso diagnóstico y terapéutico que afecta tanto a la calidad de vida del niño y su familia, como a su

estado anímico y social. Además, es imprescindible mantener una formación continua de los avances científicos para garantizar una atención de calidad y poder actuar en consecuencia.

2. HIPÓTESIS

La formulación de la pregunta de investigación se realizó siguiendo el esquema PICO (Tabla 1).

Pregunta de investigación: *¿Cuál sería el enfoque terapéutico más eficaz para el paciente pediátrico con Linfoma de Hodgkin?*

Tabla 1. Componentes formato PICO. Elaboración propia.

P	Niños y adolescentes menores de 21 años diagnosticados con Linfoma de Hodgkin
I	Abordaje terapéutico adaptado al riesgo para el paciente
C	No procede
O	Eficacia del tratamiento y tasa de supervivencia libre de enfermedad.

3. OBJETIVOS

Objetivo general: Actualizar información en relación al abordaje del Linfoma de Hodgkin en la población infantil.

Objetivos específicos:

- Comparar los resultados científicos en eficacia y supervivencia entre distintos procesos diagnósticos y terapéuticos empleados en pediatría.
- Analizar las recomendaciones más recientes de cuidados terapéuticos eficaces y con menos efectos adversos, a corto y largo plazo, aplicables a la población infantil.
- Conocer y saber valorar el impacto físico y psicoemocional de la enfermedad en el paciente y en su familia.
- Valorar la necesidad de un seguimiento a largo plazo en pacientes pediátricos para prevenir y detectar secuelas físicas y emocionales.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la elaboración de este trabajo se realizó una revisión bibliográfica orientada a la identificación y selección de publicaciones científicas actualizadas centradas en el tema de estudio para su evaluación, interpretación y comparación. Para ello, se han seguido las recomendaciones metodológicas de la declaración PRISMA 2020 (18). La búsqueda fue entre el 2 de febrero y el 3 de marzo de 2025, usando la base de datos Pubmed.

Con el fin de seleccionar los artículos más adecuados, se definió un conjunto de términos estrechamente relacionados con el tema expuesto. Dichos términos fueron: “enfermedad de Hodgkin” o “Linfoma de Hodgkin”, “niños” y “pediatría”. Posteriormente, se convirtieron las palabras clave en “Descriptor de Ciencias de la Salud” (DeCs) y Medical Subject Headings (MeSH), y fueron utilizados para limitar la búsqueda de información. Para adaptar los resultados a la búsqueda, se diseñaron fórmulas mediante la aplicación de los operadores booleanos AND y OR. Y las composiciones de búsqueda fueron: “Hodgkin Disease” [MeSH] AND (“child” OR “pediatrics”).

Además, se utilizaron filtros de idiomas (inglés o castellano), y de los últimos 6 años en la base de datos, incluyendo artículos desde 2019, hasta el 3 de marzo de 2025 que se realizó la última búsqueda definitiva.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En la tabla 1 se pueden observar los criterios de inclusión y exclusión empleados

Tabla 2. Criterios de inclusión y de exclusión. Elaboración propia

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
• Artículos en inglés o en español • Artículos publicados entre 2019 y 2025 • Artículos publicados por fuentes oficiales, fiables y contrastadas • Estudios en humanos	• Estudios con participantes > 21 años • Pacientes que tengan otra enfermedad concomitante

4.3. HERRAMIENTAS PARA EVALUAR LA EVIDENCIA

Para evaluar la calidad científica de los artículos seleccionados se llevó a cabo una lectura crítica y reflexiva de los mismos.

Inicialmente, se evaluó el nivel de la evidencia y los grados de recomendación de los artículos encontrados siguiendo los niveles de evidencia de Joanna Briggs Institute (JBI) (19,20) reflejados en los *anexos 1 y 2*.

La calidad científica de los artículos escogidos fue evaluada mediante el Programa de Habilidades de Evaluación Crítica (Critical Appraisal Skills Programme español; CASPe) (21), empleando el cuestionario correspondiente según el tipo de estudio.

En el apartado de anexos se incluyen aquellos artículos que superaron la evaluación de calidad mediante la herramienta CASPe (*anexo 3*)

4.4. SINTESIS DE LA EVIDENCIA

Se elaboró una tabla resumen de los artículos seleccionados que incluye las siguientes variables: autor/es del trabajo, año de publicación, país, diseño del estudio, muestra, objetivos y principales resultados, nivel de evidencia según JBI (*anexo 4*).

4.5. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE SELECCIÓN

En la identificación, del total de registros en la base de datos Pubmed, fueron encontrados 6709 artículos, de los cuales, tras utilizar herramientas automatizadas para aplicar los filtros se descartaron 6496 artículos antes del cribado; de los 213 artículos restantes, tras una lectura crítica del título se excluyeron 106 artículos. Posteriormente se evaluaron estos documentos excluyendo otros 50 tras una lectura crítica del resumen, 39 artículos tras leer el documento entero y 7 por tener baja evidencia científica. Finalmente, los artículos seleccionados para la revisión sistemática fueron 11. En la figura 1 se puede observar el diagrama de flujos de todo el proceso realizado.

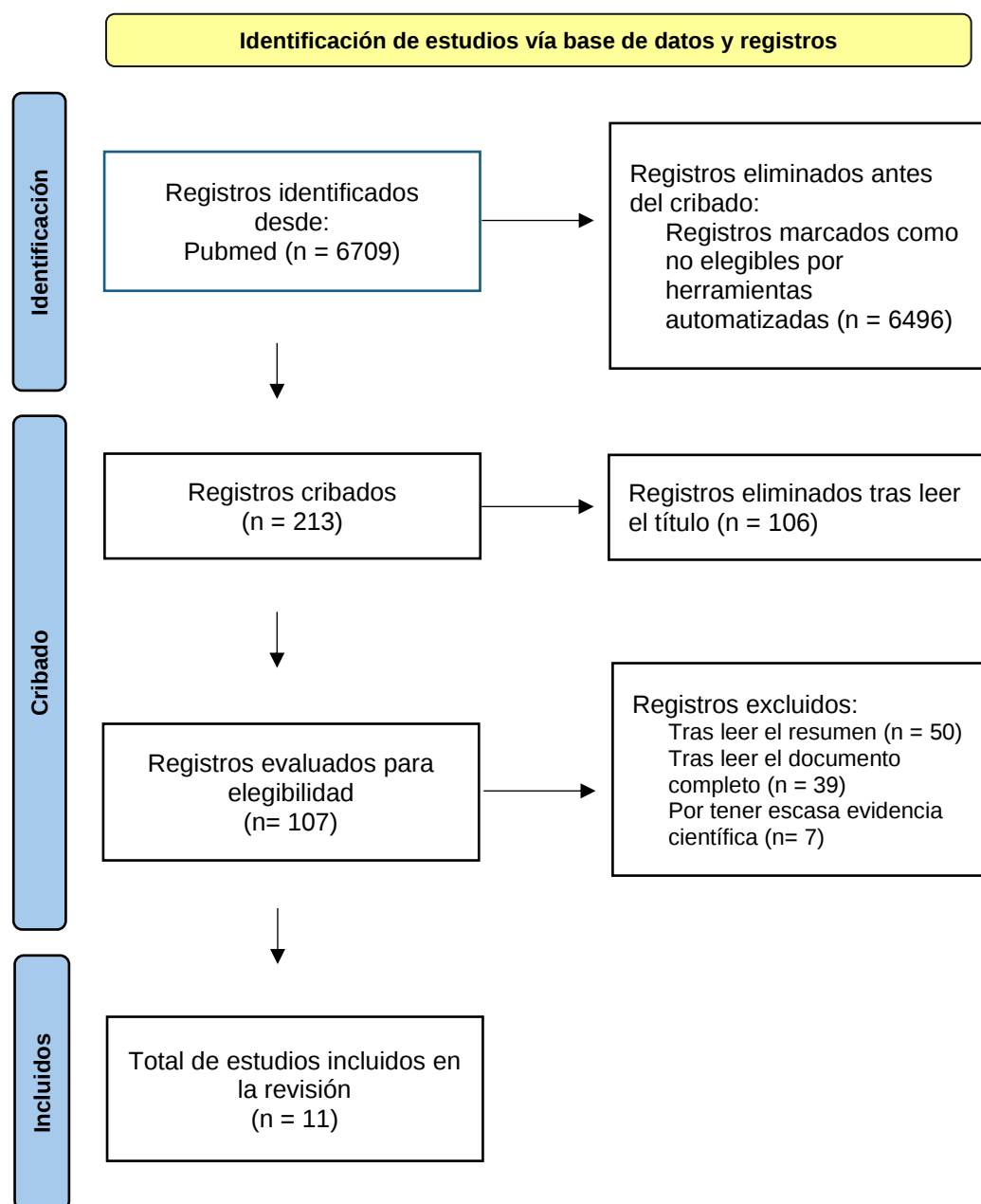


Figura 1. Diagrama de flujo

5. RESULTADOS

A continuación, se expondrán los principales hallazgos extraídos de los 11 artículos seleccionados para la revisión sistemática, centrada principalmente en el abordaje diagnóstico, terapéutico y pronóstico del Linfoma de Hodgkin en la población infantil. En el apartado de Anexos, se muestra la tabla (Tabla 2) con la información principal de los artículos.

Diagnóstico

En el estudio de Latifoltojar A. et al. De 2019, realizado en Reino Unido, se trató de investigar la utilidad de los valores cuantitativos de la resonancia magnética de cuerpo entero para mejorar el diagnóstico y clasificación de ganglios linfáticos afectados, comparándolo con el estándar de referencia ya mencionado. Para ello analizaron dos parámetros, el volumen ganglionar y el coeficiente de difusión aparente (ADC), de 37 pacientes pediátricos de entre 12 y 18 años con LH confirmado mediante una biopsia, y con una WB-MRI y un PET/TC realizados antes de comenzar con el tratamiento. Observaron que los ganglios afectados tenían un volumen mayor y un valor de ADC menor que los ganglios benignos. La combinación de ambos parámetros mejoro la precisión diagnóstica, con un área bajo la curva (AUC) de 0´92; aunque la sensibilidad aumento, también hubo más falsos positivos, por tanto, el estudio recomendaba seguir empleando los criterios basados en el tamaño anatómico para clasificar la enfermedad ganglionar, utilizando de manera complementaria los valores de ADC e interpretarlos con precaución (22).

Por otro lado, Chaber R et al. realizaron un estudio retrospectivo en 2020 con el fin de evaluar una nueva prueba denominada HUFRA que combinaba unidades de Hounsfield y dimensión fractal, para determinar si un ganglio linfático era positivo o negativo en PET, y comprobar su utilidad como indicador indirecto de su actividad metabólica, sin necesidad de hacer PET/TC. Para ello evaluaron 143 ganglios supradiafragmáticos de 50 pacientes consecutivos, de entre 5 y 18 años, diagnosticados con LH, que se dividieron en dos grupos; 31 pacientes en el grupo de ensayo y 19 en el grupo de prueba (72 y 71 ganglios en cada grupo respectivamente). Se analizaron las imágenes TC, de las pruebas PET/TC-FDG realizadas de manera protocolaria para el diagnóstico de estos pacientes. Para clasificar los ganglios en positivos (PET+) y negativos (PET-), se establecieron unos valores máximos para cada parámetro y unos puntos de corte para, posteriormente, establecer un sistema de puntuación que determinaba si un ganglio era probablemente positivo (2 puntos), indefinido (1 punto) o probablemente negativo. Al comparar el grupo de ensayo y prueba, se obtuvo una precisión del 74%, que, tras excluir los ganglios indefinidos, obtuvo una precisión del 95% (sensibilidad 100% - especificidad 90%). Por tanto, la prueba

HUFRA identificaba entre el 70-80% de los ganglios de forma correcta, basándose únicamente en la TC. Los autores sugirieron su uso en situaciones en las que la PET/TC-FDG estuviese contraindicada o no fuese posible su empleo (países de bajo desarrollo, determinadas patologías...)(23).

Más adelante, en 2021, un estudio prospectivo de Spijkers S. et al, trató de evaluar la precisión de la resonancia magnética de cuerpo entero (WB-MRI), incluyendo secuencias de imágenes ponderadas por difusión (DWI), en comparación con la PET/TC-FDG, considerada de referencia, para la estadificación inicial del LH infantil, con el fin de emplearla como alternativa con menor exposición a la radiación. Para ello utilizaron las imágenes de PET/TC-FDG de 68 pacientes, de 7 a 17 años, recién diagnosticados, de 10 hospitales de diferentes países, incluidos en el estudio del EuroNet-PHL-C. Además, realizaron una WB-MRI en un rango máximo de 15 días (la mayoría en 1-2 días). Estas imágenes fueron interpretadas por radiólogos independientes, que evaluaron las imágenes a ciegas, y posteriormente un panel de expertos con acceso a los datos clínicos, revisó las discrepancias y corrigieron los errores. Se comparó la concordancia entre lectores (88%) y entre métodos, así como con un conjunto denominado “intrínseco” que excluía los errores encontrados. Se observó que, al añadir la secuencia DWI mejoró la capacidad para clasificar el estadio, con una concordancia de 95,6%. Tras corregir los errores, la concordancia entre la WB-MRI intrínseco (incluido el DWI) frente al PET/TC-FDG fue de 97.1%, coincidiendo en 66/68 pacientes; con una sensibilidad y especificidad del 100% y 96% respectivamente. En el caso de la enfermedad ganglionar la concordancia era del 99% y en la extraganglionar del 100%. Por tanto, al incorporar las imágenes DWI mejoró la precisión de la resonancia magnética, cuya concordancia frente al PET-TC fue excelente, sin embargo no alcanzó el 100%, concretamente si el bazo está afectado (24).

Tratamiento

Kelly KM et al. evaluaron en un estudio multicéntrico prospectivo no aleatorizado de 2019, un enfoque adaptado a la respuesta al tratamiento en 164 pacientes pediátricos menores de 21 años con linfoma de Hodgkin de alto riesgo, con el objetivo principal de lograr una 2ª supervivencia sin complicaciones (2ªSSC) a 4 años del 95%. Todos los pacientes recibieron 2 ciclos de quimioterapia de

inducción (ABVE-PC) y aquellos con respuesta temprana lenta (SER), recibieron además 2 ciclos de ifosfamida y vinorelbina. 125 pacientes recibieron radioterapia en áreas localizadas. Se evaluó la respuesta tras 1 o 2 ciclos de quimioterapia mediante pruebas PET, ya que un objetivo secundario era evaluar si, mediante esta prueba, se podría identificar un grupo de pacientes que respondiesen muy rápidamente al tratamiento; al mismo tiempo, trataban de lograr una SSC a 3 años superior o igual al 93%. De los 164 pacientes, 27 fueron PET(-) tras el primer ciclo y 81 tras el segundo; 3 pacientes abandonaron antes de hacer una evaluación de respuesta temprana, por lo que para comparar los respondedores rápidos (RER=81) y los lentos (SER=80), se incluyeron 161 pacientes, de los cuales 105 lograron una PET(-) tras 2 ciclos y 56 fueron positivos. A los 3 años la tasa de supervivencia general y la SSC fueron del 97,3% y 81% respectivamente; a los 5 años fueron del 95% y 79,1%. La 2ªSSC a 4 años fue del 91,9%, por debajo de lo establecido en los objetivos. Aunque no alcanzaron los objetivos, ya que las tasas de 1ªSSC y 2ªSSC fueron más bajas de lo esperado, la SSC y SG fueron comparables a los resultados en otros estudios, incluso con menor dosis acumulada de quimioterapia y radioterapia localizada. Aumentar la intensidad de ifosfamida y vinorelbina en la consolidación de los respondedores lentos, ayudó a reducir el riesgo de recaídas. Además, se demostró que el uso de la PET/TC-FDG resulta útil en la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento en pacientes pediátricos (25).

En 2021 Metzger ML et al. en un ensayo multicéntrico prospectivo, analizaron la seguridad y efectividad de sustituir la vincristina del tratamiento estándar OEPA/COPDac, con Brentuximab vendotina (Bv), para el tratamiento de pacientes pediátricos (de 6 a 19 años) con LHc en estadio avanzado (IIB, IIIB y IV); para ello, compararon los resultados de SSC y SG con un estudio anterior basado en el régimen de tratamiento del HOD99. Se incluyeron 77 pacientes, a los que se les administró 2 ciclos de AEPA (Bv, etopósido, prednisona y doxorubicina), y posteriormente, 4 ciclos de CAPDac (Ciclofosfamida, Bv, Prednisona, Dacarbazina). Se evaluó la respuesta temprana al tratamiento, y se administró RNRT (radiación ganglionar residual) en aquellos ganglios linfáticos individuales sin respuesta completa, tratando de no dañar tejido sano. Además, trataron de comparar si la radiación con protones podía dañar menos tejido sano

que la radiación estándar con fotones, tanto las dosis integrales, como las dosis medias del corazón, mama en mujeres y tiroides. Se logró la remisión completa (RC) del 35,1% de los pacientes tras 2 ciclos de Qmx, los cuales no recibieron Rtx. Las tasas de SSC y SG a los 3 años fueron de 97,4% y 98,7%, respectivamente; superiores a las del HOD99. El tratamiento fue bien tolerado y los efectos secundarios más comunes fueron hematológicos. A 50 pacientes, se les prescribió Rtx, de los cuales, 2 no la recibieron (por fallecimiento y rechazo) y uno fue tratado fuera del estudio; en los restantes se observó que la RNRT resultó ser más precisa que la IFRT (radioterapia de campo involucrado; empleada en el HOD99), exponiendo menos el tejido sano a la radiación, además, la Rtx con protones redujo la dosis de exposición total del cuerpo, así como, en órganos vulnerables afectando menos que la terapia con fotones en el corazón, tiroides y mama. En general, demostraron que la terapia AEPA/CAPDac funcionó correctamente, con una buena tolerancia y seguridad; tuvo mejores tasas de supervivencia que en estudios anteriores y usar radioterapia dirigida (especialmente con protones), solo si la respuesta inicial no es óptima, es lo mejor en niños reduciendo el riesgo de efectos secundarios a largo plazo (26).

En su informe de 2022, Parekh A et al, realizaron un análisis secundario del estudio AHOD0431, enfocándose en la radioterapia localizada (IFRT) y su relación con el patrón de recaídas en pacientes pediátricos con LH de bajo riesgo (IA y IIA), centrado en la respuesta a la PET tras el tratamiento con AVPC (doxorubicina, vincristina, prednisona y ciclofosfamida). Se incluyeron 222 pacientes menores de 21 años, que recibieron 3 ciclos de Qmx AVPC cada 21 días; se evaluó la respuesta tras el primer ciclo con imágenes funcionales (PET y gammagrafía) y tras los 3 ciclos con imágenes funcionales y TC; analizadas por un grupo centralizado de expertos. Además, se estableció que a aquellos pacientes con PET1(-), no era necesario realizarles la PET3. El tratamiento se adaptó basándose en las imágenes tras los 3 ciclos, de tal forma que los pacientes con respuesta completa (RC) no recibieron IFRT, mientras que los que mostraron una respuesta parcial (RP) recibieron IFRT-21Gy solo en los lugares con enfermedad al inicio. Se realizó un seguimiento de 118 meses; de los 222 pacientes, 41 recayeron y tan solo 2 pacientes murieron (ambos con recaída); el

tiempo promedio hasta las recaídas fue de 10 meses. La respuesta temprana en PET1 registró 119 (54%) respondedores rápidos (RER = PET-) y 103 (46%) respondedores lentos (SER = PET+), con tasas de supervivencia sin progresión (SSP) a 10 años de 87,1% y 73,5%, respectivamente. De los pacientes SER, un 80,9% de los que recibieron Rtx y un 64% de los que no la recibieron, no recayeron; esta diferencia no fue tan significativa para los pacientes RER. Al comparar los patrones de recaída según la PET1 y la Rtx, se observó que; 15 pacientes RER recayeron, todos en el sitio inicial de la enfermedad y tan solo 1 recibió Rtx; por otro lado, de los 26 pacientes SER que recayeron, en 24 fue en el sitio inicial (en el sitio PET1(+)) y 10 recibieron Rtx. Los resultados mostraron que el PET1 predijo mejor la SSP que la TC y PET tras el tratamiento, por tanto, se observó que la PET1 fue un buen indicador pronóstico, pudiendo ser un predictor útil para determinar si un paciente requiere o no Rtx; sin embargo, determinaron que la Rtx no debe omitirse solo por un PET1(-), ya que no fue suficiente para evitar las recaídas de todos los RER. Además, se demostró que, en los casos con PET1(+), la Rtx sigue siendo crucial ya que mejoró la SSP (13).

En 2022, de Armas S et al, en un estudio retrospectivo, trataron de comparar la eficacia y toxicidad de dos tratamientos (ABVD frente ABVE-PC) en pacientes pediátricos con LH, sugiriendo que podrían tener resultados similares en supervivencia y seguridad. Se examinaron 224 historias clínicas y se seleccionaron 93 pacientes de entre 4 y 20 años (46 tratados con ABVD y 47 con ABVE-PC). Se registraron los tipos de Qmx recibida, el número de ciclos y el uso de Rtx, así como, las pruebas de imagen disponibles (PET/TC, ecocardiogramas y pruebas de función pulmonar). Se evaluaron las tasas de SG y SSC, en un análisis por intención de tratar, registrando también, los efectos tardíos, Segundas neoplasias, toxicidad pulmonar y miocardiopatías. Tras un seguimiento de 3,9 años, la SSC fue de 88% y 83,4% para los tratamientos ABVD y ABVE-PC, respectivamente; y la SG fue del 100% en ambos grupos, por lo que, no hubo diferencias significativas. Más pacientes del grupo ABVE-PC recibieron Rtx en el análisis por intención de tratar, sin embargo, tras ajustar por aleatorización, no se percibió una diferencia relevante. En un subgrupo de la cohorte de 34 pacientes con PET/TC disponible, se comparó la respuesta temprana; observando que, tras 2 ciclos de ABVD, un 90% tuvieron una

respuesta rápida, en comparación con el 58,3% de grupo ABVE-PC. Si bien, la exposición total a antraciclinas fue menor en el grupo ABVE-PC, no hubo diferencias evidentes en la función pulmonar y cardíaca, segundas neoplasias, ni disfunción gonadal temprana, entre ambos grupos. Por tanto, ambas terapias muestran resultados similares en eficacia y toxicidad, con tasas de supervivencia comparables. En general, se logró reducir la exposición a antraciclinas, aunque esto no se reflejó en cambios significativos en los efectos tardíos. El estudio reforzó la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad de ambos regímenes (27).

En el año 2023, Mauz-Körholz C et al. llevaron a cabo un ensayo multinacional (EuroNet-PHL-C1) en pacientes menores de 18 años con LH de 186 hospitales europeos. Los 2102 pacientes inscritos en el ensayo se clasificaron en 3 grupos de tratamiento en función de la estadificación inicial. En este artículo, centrado en pacientes en estadio temprano (asignados al grupo de tratamiento 1), el objetivo principal fue confirmar si era posible suprimir la Rtx en pacientes con buena respuesta al tratamiento, sin afectar la tasa de SSC a 5 años; además, trataron de verificar si aquellos con respuesta inadecuada, que recibirían Rtx, aun podían alcanzar la misma tasa de SSC del 90% a 5 años. Para ello, los 713 pacientes asignados al grupo de tratamiento 1, recibieron 2 ciclos de OEPA, tras lo cual, se evaluó la respuesta temprana según la reducción del volumen tumoral y los resultados del PET. Solo recibieron Rtx, aquellos con una respuesta inadecuada. Además, se realizó una clasificación por factores de riesgo, basada en la presencia de enfermedad voluminosa y los niveles de VSG. Se realizó un análisis por intención de tratar de los 713 pacientes y un análisis por protocolo de 702 pacientes que cumplieron rigurosamente con el tratamiento establecido. Un 62% de los pacientes tuvieron una respuesta adecuada al tratamiento y un 38% una respuesta inadecuada. En un seguimiento de 5 años, hubo 91 eventos, con LH recidivante en 84 pacientes y segunda neoplasia maligna en 6 pacientes. Los pacientes con una respuesta adecuada alcanzaron una SSC a 5 años del 86,5% en el análisis por intención de tratar, por debajo del objetivo del 90%, mientras que en el análisis por protocolo alcanzaron el 87,1%, cumpliendo con el umbral previsto. Por otro lado, los pacientes con una respuesta inadecuada lograron una SSC del 88,6%, cuyo IC95% incluía el valor objetivo del 90%. En

ambos grupos, la supervivencia general fue similar entre los análisis por protocolo e intención de tratar, superando la tasa objetivo del 90%. Ningún paciente abandonó el tratamiento por toxicidad. Los pacientes con factores de riesgo tuvieron peores resultados, por lo que fueron posteriormente tratados como riesgo intermedio, lo que mejoró los resultados. Se llegó a la conclusión de que la Rtx puede evitarse en una parte importante de los pacientes con respuesta adecuada sin perder eficacia ni afectar a la supervivencia de los pacientes, siempre que se sigan unos criterios precisos para identificar los mejores candidatos. Es importante adaptar el tratamiento a las características individuales de riesgo (8).

El tratamiento con Nivolumab + Bentruximab Bv +/- Bendamustina, había mostrado buenos resultados en adultos, por ello, Greve P et al. describieron una serie 10 de casos en 2023, con el fin de explorar la eficacia de esta nueva estrategia de tratamiento, en pacientes pediátricos con LHC recurrente o refractario (R/R), para inducir una remisión metabólica completa (RMC) antes del tratamiento de consolidación. En la manifestación inicial de la enfermedad, los pacientes recibieron tratamiento según el protocolo de la EuroNet-PHL-C2; la progresión se confirmó por anatomía patológica y la estadificación se realizó mediante WB-MRI, PET/TC-FDG y una ecografía abdominal, clasificándoles en dos grupos de riesgo (estándar o bajo riesgo). Se administraron 4-6 ciclos de Nivolumab + Bv; si tras 4 ciclos no se alcanzaba la RMC, se administraban 2 ciclos de Bendamustina + Bv; y solo en un paciente se administró, además, DHAP + Bv debido a la progresión de la enfermedad. La mitad de los pacientes lograron RMC tras dos ciclos de Nivolumab + Bv; de 4 pacientes que no la alcanzaron tras los cuatro ciclos, 3 lo hicieron tras 2 ciclos de Bendamustina + Bv, y 1 tras 3 ciclos; al paciente restante se le realizó una biopsia que no detectó linfoma activo a pesar de haber mostrado una remisión parcial en la PET-FDG. Los efectos adversos informados no superaron el grado 3 según el sistema de clasificación empleado, por lo que, en general, fue bien tolerado. Todos los pacientes recibieron tratamiento de consolidación basado en el riesgo de la estadificación inicial; 7 pacientes recibieron quimioterapia HD-BEAM + trasplante autólogo de células madre, 3 pacientes recibieron Rtx de campo comprometido y 1 paciente con 2ª recidiva, tan solo recibió Rtx tras RMC, puesto que ya había

recibido BEAM antes. Además, 2 pacientes recibieron Rtx tras Qmx BEAM y el trasplante, aunque lograron la remisión antes de la consolidación. Con un seguimiento de 25 meses, todos los pacientes seguían en remisión continua, por lo que, demostraron que este enfoque fue seguro y eficaz para inducir una RMC, sin efectos adversos relevantes y buena tolerancia (14).

Pronóstico

En un estudio piloto realizado en Países Bajos, se trató de analizar la utilidad de un biomarcador denominado TARC (*Thymus and activation-regulated chemokine*) para predecir la respuesta de 99 pacientes pediátricos con LH al tratamiento, y si permite determinar si el paciente está en remisión completa (RC) al finalizar el tratamiento; para ello Zijtregtop EAM. et al, analizaron los niveles de TARC, en su estudio prospectivo y multicéntrico en 2023. Todos los pacientes recibieron 2 ciclos iniciales de OEPA, tras lo cual, se realizó una prueba PET de análisis intermedio (iPET) para ser clasificados en remisión metabólica completa (RMC) o parcial (RMP); en función de la respuesta los pacientes podían recibir 1, 2 o 4 ciclos de consolidación y los pacientes RMP recibirían también Rtx. Tras la evaluación radiológica al final del tratamiento, los pacientes se clasificaron en 2 subgrupos; remisión completa (RC) o enfermedad refractaria/recaída (no RC). Se recogieron muestras de sangre para evaluar el TARC, al momento del diagnóstico, antes de cada ciclo de Qmx, antes de la Rtx y al finalizar el tratamiento (EOT); por lo que no a todos los pacientes se les evaluaron el mismo número de muestras denominadas TP, sin embargo, para todos; la TP1 fue tomada ante de iniciar el tratamiento; la TP3, antes del tercer ciclo de Qmx (coincidiendo con la iPET); y la TP8 al finalizar el tratamiento. Se consideró un nivel TARC elevado si superaba los 875 pg/ml. En el diagnóstico, un 97% de los pacientes presentaban niveles plasmáticos de TARC elevados, especialmente en pacientes con VSG alto, lesiones extraganglionares, enfermedad voluminosa y síntomas B; sin haber correlación significativa con la estadificación inicial. Tras la iPET, un 57% lograron un RMC y un 43% una RMP, sin una diferencia significativa en niveles TARC entre ambos grupos en TP3. Tampoco se encontró una asociación entre los niveles iniciales (TP1) y los resultados de la iPET, por lo que la capacidad de predecir la respuesta temprana fue limitada. Los valores al finalizar el tratamiento fueron significativamente mayores en pacientes con

enfermedad progresiva (n=3) que en pacientes con RC (n=95); un paciente falleció durante el tratamiento. El TARC plasmático y sérico demostró ser un marcador más específico y con mayor VPP que las imágenes radiológicas para detectar progresión (sensibilidad, especificidad y VPP del 100%). No hubo diferencias globales relevantes, al comparar el TARC en TP1 y TP8, ni entre TP3 y TP8. Por tanto, se demostró que podría ser útil implementar este marcador para determinar la progresión temprana, al ser más específico que la pruebas de imagen, sin llegar a ser útil en la evaluación de la respuesta inicial de la quimioterapia, ni para predecir los resultados del tratamiento (28).

En un estudio retrospectivo, Tacyildiz N et al analizaron los efectos a largo plazo en supervivientes de LH infantil en un centro de Turquía, comparándolos con sus hermanos. Se recopilaron los datos clínicos de 53 pacientes, tratados con distintos regímenes de Qmx, principalmente ABVD y OPPA-COPP, así como Rtx, en función de la respuesta, entre los años 1998 y 2019. Para medir los resultados se calculó la SG y SSC; se recopilaron datos de 21 años de seguimiento, revisando las historias clínicas y mediante cuestionarios administrados en llamadas a los familiares o mediante contacto directo con los pacientes; todos los datos de salud y características sociodemográficas obtenidos se compararon con los de sus hermanos. De los 53 pacientes, 3 fallecieron y 10 tuvieron recidivas del LH. Las tasas de SG a 1, 5 y 10 años fueron de 98,1%, 93,3% y 93,3%, respectivamente; mientras que las de SSC fueron 96,2%, 87,3% y 78,4%. 9 pacientes con progresión de la enfermedad recibieron terapia de rescate y/o trasplantes de células madre; 2 fallecieron y 7 siguen en remisión. Entre los efectos tardíos con diferencias significativas entre ambos grupos, destacó la insuficiencia renal, el hipotiroidismo (especialmente en pacientes que recibieron Rtx en el cuello), la disnea de esfuerzo y disfunciones pulmonares; además, un 7% recibió fármacos psiquiátricos y un 2% psicoterapia, lo que refleja una complicación psicológica tardía, no percibida en el grupo control. Por otro lado, aunque se observaron similares tasas de empleo, consumo de alcohol y nivel educativo, los pacientes tuvieron tasas de matrimonio, paternidad, y tabaquismo por debajo que su hermanos, así como, tasas mayores de uso de recursos sanitarios y hospitalizaciones. El funcionamiento físico se vio limitado en un 14% de los pacientes, frente a un 0%

del grupo control. Por tanto, aunque el tratamiento logró tasas de supervivencia elevadas, los pacientes presentaron complicaciones físicas y psicosociales a largo plazo, de manera frecuente y relevante; por lo que los autores resaltaron la necesidad de implementar guías de seguimiento que permitan la detección y manejo de complicaciones tardías.

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal de la revisión sistemática fue recopilar y actualizar la información acerca del abordaje diagnóstico y terapéutico del linfoma de Hodgkin en la población infantil.

Diversos estudios recientes han profundizado en el diagnóstico, aportando enfoques complementarios en cuanto a las herramientas más eficaces y seguras. Muchos autores se centran en valorar las pruebas de imagen y el análisis histopatológico como pilares diagnósticos, aunque existe una clara evolución hacia herramientas más moleculares y menos invasivas. En el artículo de Chaber R et al. (23) de 2020, se propone una estrategia alternativa al PET/CT basada en TC estándar con herramientas innovadoras (XRA y FD), e introduce el concepto de análisis no invasivos como la biopsia líquida y la evaluación de ADN tumoral circulante; mientras que, en sus estudios, Spijkers S et al. (24) y Latifoltojar A et al. (22) priorizan la comparación o combinación de MRI con PET/CT como técnicas de referencia. El primero evalúa la concordancia entre la WB-MRI con difusión (DWI) y el estándar PET/CT, centrándose más en las limitaciones y subraya la necesidad de correlación clínica y patológica, mientras que el segundo trata de aplicar técnicas como la WB-MRI con parámetros cuantitativos para detectar enfermedad ganglionar.

Si bien todos ellos reconocen la importancia de las pruebas de imagen en el proceso diagnóstico y señalan la necesidad de minimizar la exposición a radiación en población pediátrica, existen diferencias claras. Chaber R et al. (23) afirman que el diagnóstico puede basarse únicamente en TC con métodos computacionales avanzados, mientras que Latifoltojar A et al. y Spijkers S et al. se muestran más cautelosos y no consideran suficientes otras técnicas para reemplazar por completo el PET/CT. Esto es debido a que en el primer estudio se realizó un análisis retrospectivo con una herramienta propia (HUFRA),

empleando tecnologías de distintas resoluciones (CT con análisis fractal) para clasificar los ganglios según SUV y HUFRA score, en lugar del PET/TC, y se apoyaron más en herramientas semi-automatizadas de interpretación. En todos ellos se señala la necesidad de llevar a cabo más investigaciones que empleen tamaños muestrales mayores, dado que las cohortes analizadas no superaron los 70 pacientes.

Por otro lado, mientras que Spijkers S et al. (24) defienden la WB-MRI como una herramienta global comparable al PET/CT, Latifoltojar A et al. (22) muestran que, aunque prometedora, la MRI todavía necesita mejoras para evitar diagnósticos erróneos en ganglios de tamaño normal. Estas discrepancias pueden deberse a que en el primer estudio se adoptó un enfoque clínico global y cualitativo con validación experta, incluyendo una muestra más grande con casos más avanzados, y empleó la WB-MRI con DWI, mientras que en el segundo se aplicó un enfoque más cuantitativo y técnico, centrado en la evaluación métrica de ganglios pequeños, midiendo específicamente el ADC, lo que introduce más variabilidad y requiere una interpretación más compleja. Estas diferencias metodológicas afectan tanto a la sensibilidad como a la especificidad informadas, y explican por qué sus conclusiones no son completamente concordantes.

La mayoría de los artículos de esta revisión se centran en diversas alternativas de tratamientos, con el objetivo común de lograr una elevada tasa de supervivencia general; además todos ellos coinciden en la importancia de tratar esta enfermedad, adaptando la terapia a las condiciones individuales de cada paciente.

Una de las principales líneas de investigación en la última década ha sido la individualización del tratamiento mediante estrategias adaptadas a la respuesta temprana. El objetivo común de estos enfoques fue reducir la toxicidad a largo plazo, especialmente la asociada a la radioterapia, sin comprometer la eficacia terapéutica. En esta línea, tres estudios recientes, Kelly KM et al. (2019), Parekh A et al. (2022) y Mauz-Körholz C et al. (2023) (8,13,25) ofrecen evidencia relevante sobre la aplicación de terapias adaptadas a la respuesta en pacientes pediátricos con diferentes estadios y perfiles de riesgo. En términos generales, los tres trabajos coinciden en que la evaluación temprana de la respuesta

(generalmente mediante PET/TC-FDG tras 1-3 ciclos de Qmx) es una herramienta segura y válida para adaptar la intensidad del tratamiento, evitando en muchos casos la necesidad de Rtx, sin comprometer la eficacia oncológica. Sin embargo, existen ciertas discrepancias en las estrategias terapéuticas tras esa evaluación temprana; mientras que Kelly KM et al. y Mauz-Körholz C et al. obtuvieron muy buenos resultados al omitir la Rtx en pacientes con buena respuesta precoz, Parekh A et al. proponen una alternativa más conservadora, centrada en el uso de radioterapia dirigida. Es importante destacar que los dos primeros estudios son ensayos clínicos multicéntricos, mientras que el tercero se trata de un análisis retrospectivo.

Estas diferencias pueden explicarse por el perfil de los pacientes incluidos en cada estudio; Kelly KM et al. trabajaron con casos de alto riesgo, lo cual destaca la importancia de su hallazgo al lograr reducir el tratamiento, en gran parte, gracias a la introducción de 2 ciclos de ifosfamida/vinorelbina en respondedores lentos, lo que demostró una disminución del riesgo de recaídas; por su parte, Mauz-Körholz C et al. se centraron en una gran muestra de pacientes con enfermedad en estadio temprano, donde la omisión de radioterapia era más viable, aunque concluyeron que aquellos pacientes que tuvieran factores de riesgo, debían ser tratados como riesgo intermedio. Por otro lado, Parekh A et al. también evaluaron a pacientes de bajo riesgo, y demostraron que, en aquellos con respuesta más lenta, la eliminación total de la radioterapia podría suponer un riesgo de recaída mayor.

Tal vez, esa diferencia quede explicada al comparar los distintos regímenes de Qmx o el número de ciclos que recibieron los pacientes en cada caso, así como los distintos umbrales de interpretación y los momentos de evaluación, que podrían diferir afectando la definición de respuesta rápida o lenta. Es decir, las discrepancias entre estos estudios no representan una contradicción en sus conclusiones, sino que muestran una adaptación de sus estrategias al contexto específico de los pacientes que analizan, reforzando la importancia de personalizar el tratamiento teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad, el nivel de riesgo inicial y la respuesta del paciente tras los primeros ciclos de Qmx.

Por otro lado, los autores Metzger ML et al.(26) y Greve P et al.(14) investigaron el uso de terapias dirigidas en el tratamiento de pacientes de mayor riesgo; a pesar de desarrollarse en contextos clínicos distintos, ambos estudios coinciden en señalar que la integración de terapias dirigidas, concretamente el uso de brentuximab vedotin (Bv) ya sea en combinación con inmunoterapia (14) o como parte de un régimen de primera línea (26), representa una alternativa segura y eficaz, ya que en ambos casos se lograron tasas elevadas de remisión completa, con niveles de toxicidad aceptables, lo que representa un avance significativo frente al impacto tardío de los tratamientos convencionales.

No obstante, sus conclusiones difieren en cuanto a la posibilidad de reducir o eliminar el tratamiento de consolidación; Metzger ML et al. concluyen que la que Bv puede reemplazar de forma eficaz a la vincristina en el tratamiento de primera línea (OEPA/COPDac) en pacientes de alto riesgo, y permite incluso omitir la radioterapia en una proporción significativa de pacientes con buena respuesta precoz, sugiriendo un avance hacia la desescalada terapéutica. Mientras que Greve P et al. obtuvieron buenos resultados en una cohorte de pacientes con enfermedad refractaria o en recaída (tratados inicialmente con el régimen OEPA), sin embargo, sostienen que, a pesar de lograr una remisión completa, inducida con la combinación de nivolumab + Bv ± bendamustina, sigue siendo necesario mantener la quimioterapia intensiva y/o radioterapia como tratamiento de consolidación. Esta discrepancia se explica principalmente por las diferencias en el momento del tratamiento (primera línea vs. recaída), el perfil de los pacientes (alto riesgo vs. refractarios) y el número de pacientes de cada estudio (77 pacientes de riesgo vs 10 con LH R/R) que también influye en la solidez de las recomendaciones.

A pesar de ello, ambas investigaciones apuntan hacia la misma dirección: las terapias combinadas y/o dirigidas, tienen un papel creciente en el tratamiento del LH pediátrico y podrían permitir, en el futuro, una reducción de la intensidad de los tratamientos de consolidación.

En contraste con las estrategias innovadoras basadas en terapias combinadas, dirigidas y/o adaptadas a la respuesta, el estudio de de Armas S et al. (27) ofrece una perspectiva comparativa entre dos regímenes quimioterápicos

convencionales (ABVD vs ABVE-PC) permitiendo evaluar hasta qué punto los nuevos enfoques mejoran los resultados sin aumentar la toxicidad. En su estudio, concluye que ambos esquemas convencionales ofrecen resultados similares en términos de supervivencia, pero sin proponer una desescalada clara del tratamiento, ya que una proporción considerable de pacientes, especialmente aquellos que recibieron ABVE-PC, sigue recibiendo Rtx. En contraste, los pacientes del estudio de Kelly KM et al. fueron tratados según el régimen ABVE-PC, con resultados favorables en la reducción e incluso, la omisión de la Rtx, aunque no alcanzaron las tasas de supervivencias establecidas. Estas diferencias pueden ser atribuidas a los distintos diseños de estudio, ya que la intervención principal del ensayo clínico se centraba en adaptar el tratamiento a la respuesta de cada paciente, mientras que en el estudio observacional, tan solo se limitaron a contabilizar aquellos pacientes que recibieron Rtx en cada régimen terapéutico; aun así, en ambos estudios se registraron resultados similares en cuanto a supervivencia, lo que podría atribuirse a la diferencia de muestras evaluadas en cada caso, o bien al objetivo inicial de cada estudio, ya que en uno se pretende lograr una supervivencia específica con la menor exposición posible mientras que el otro es meramente comparativo. En cualquier caso, se concluye que la Rtx puede evitarse sin comprometer los resultados en aquellos pacientes con una respuesta precoz al tratamiento, abriendo paso a enfoques innovadores de desescalada terapéutica.

Por su parte, el estudio de Zijtregtop EAM et al. adopta un enfoque prospectivo multicéntrico, con el objetivo de identificar nuevos marcadores pronósticos para predecir la respuesta al tratamiento y los resultados esperados, sin necesidad de emplear técnicas que empleen la radiación; se encontró una asociación clara entre niveles elevados de TARC (biomarcador evaluado) al final del tratamiento y la presencia de enfermedad progresiva, con mayor sensibilidad y especificidad que la evaluación radiológica convencional (28). En su estudio, Parekh A et al. también descubrió que realizar una prueba PET tras 1 solo ciclo de Qmx, podría ser un buen indicador pronóstico, ya que logro predecir los resultados tras 3 ciclos. Ambos artículos coincidían en su intención por encontrar factores pronósticos de calidad para analizar la respuesta temprana al tratamiento, con el objetivo de adaptarlo a cada paciente y disminuir las complicaciones tardías. Sin

embargo, en el estudio de Zijtregtop EAM et al. se resalta una especificidad mayor del marcador TARC frente a las imágenes radiológicas de referencia; apoyándose en la recomendación de realizar más investigaciones para confirmar su valor a largo plazo. Se puede deducir que las principales diferencias se basan tanto en muestras de pacientes dispares como en la localización geografía de ambos estudios, ya que el estudio de Parekh A et al. se realizó en varios hospitales de distintos estados de EE. UU, mientras que el de Zijtregtop EAM et al. fue llevado a cabo en distintos hospitales de un solo país europeo (Países Bajos); aunque en ambos casos se realiza en situaciones de desarrollo, la amplitud de un estudio destaca sobre el otro.

Zijtregtop EAM et al. subrayan la relevancia de su hallazgo, pues el biomarcador TARC puede resultar útil en situaciones sin acceso a tecnologías avanzadas o recursos demasiado costosos, especialmente en países menos desarrollados.

Siguiendo la línea de la evaluación de la supervivencia, la mayoría de los estudios basan sus conclusiones en tasas de supervivencia general y sin eventos fijadas antes de iniciar los estudios, sin embargo, tan solo el estudio de Tacyildiz N et al.(29) se centró en analizar los efectos tardíos en supervivientes a lo largo de un seguimiento de 21 años, y compararlos con un grupo de control compuesto por sus hermanos. Demostraron que, a pesar de lograr altas tasas de supervivencia, la mayoría de los pacientes presentaban secuelas físicas, sociales y psicológicas. Además, recalcaron la necesidad de implementar guías de seguimiento protocolizadas, que permitieran detectar y manejar las complicaciones, así como ofrecer ayuda y apoyo a los pacientes, no solo durante el tratamiento, sino también después.

Esta idea se presenta también en el estudio de Kelly KM et al, que además de centrarse en la adaptación a la respuesta de cada paciente, buscaron lograr segundas tasas de supervivencia sin complicaciones superiores al 95% (que incluían primer y segundo eventos negativos); sin embargo, el seguimiento era tan solo de 4 años, y únicamente se registraron eventos físicos, sin tener en cuenta el estado social y psicológicos de los pacientes. Esto se debe a que en este estudio se incluyeron muchos más pacientes, de diversos estados de EE. UU, lo que dificulta su seguimiento a largo plazo; en cambio el estudio de

Tacyildiz N et al. emplearon una muestra menor de pacientes, diagnosticados y tratados en una clínica de oncología pediátrica de Turquía (25,29). Por otro lado, reforzaron la idea de que el análisis de los eventos sociales y psicológicos de los pacientes, deberían adaptarse al contexto social de cada lugar de origen, recalcando que el país de este análisis se considera aun en desarrollo (29).

En conjunto, los estudios revisados reflejan una evolución clara en el tratamiento del linfoma de Hodgkin pediátrico hacia enfoques más individualizados, ya sea mediante la adaptación del tratamiento a la respuesta temprana o mediante la incorporación de terapias combinadas y dirigidas. Mientras que los esquemas tradicionales siguen mostrando buenos resultados, los datos actuales sugieren que es posible mantener la eficacia terapéutica reduciendo la toxicidad a largo plazo, especialmente cuando se ajusta el tratamiento según el perfil de riesgo y la respuesta inicial del paciente. Muchos artículos refuerzan la necesidad de establecer mecanismos de seguimiento de los pacientes tratados durante la infancia, así como seguir actualizando la información en lo referente a esta patología, especialmente en este grupo de población.

En definitiva, el linfoma de Hodgkin infantil constituye una de las neoplasias con mayores tasas de supervivencia de hoy en día, gracias a los valiosos avances en el diagnóstico y a los innovadores enfoques en el tratamiento. A lo largo de esta revisión sistemática, se ha evidenciado que el abordaje terapéutico ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, pasando de estrategias uniformes e invasivas, hacia enfoques más personalizados y adaptados a las características y situaciones de cada paciente, lo que ha permitido mejorar no solo la supervivencia global, sino también la calidad de vida de los niños y adolescentes con esta enfermedad.

Los estudios analizados coinciden en la necesidad de reducir la exposición a agentes tóxicos, principalmente la radioterapia, mediante el uso de terapias adaptadas a la respuesta temprana y el desarrollo de biomarcadores que permitan predecir de forma precisa la evolución de la enfermedad.

Esta tendencia hacia la individualización y adaptación del tratamiento representa un nuevo enfoque en abordaje de esta patología, especialmente en la población pediátrica, centrado no solo en la curación, sino también en la minimización de

los efectos adversos y complicaciones a largo plazo. Sin embargo, todavía existen diferencias relevantes entre distintos centros y países, especialmente en el acceso a tecnologías de diagnóstico avanzado y terapias dirigidas, lo cual subraya la necesidad de adaptar las estrategias a cada contexto sanitario.

Además, resulta imprescindible reconocer el impacto físico y psicosocial que esta enfermedad y su tratamiento generan en los pacientes y sus familias. Los efectos secundarios a corto y largo plazo en supervivientes, como se evidenció en estudios incluidos en esta revisión, deben ser considerados de forma integral en el seguimiento clínico, con el fin de poder detectar precozmente esas complicaciones y abordarlas rápidamente a través de una intervención multidisciplinar estandarizada. En este sentido, el papel de la enfermería adquiere gran importancia, ya que no solo se centra en la administración de tratamientos, sino también en el acompañamiento emocional, la educación sanitaria y la vigilancia de posibles complicaciones.

En conclusión, a pesar de haberse logrado avances notables, el abordaje del LH infantil continúa enfrentando retos importantes. Es muy importante seguir promoviendo la investigación clínica, especialmente en estudios a largo plazo, que permitan evaluar la efectividad de los tratamientos actuales, su impacto en el desarrollo físico, emocional y social de los pacientes. Además, es esencial reseñar que, únicamente mediante una atención integral, multidisciplinar, basada en la evidencia científica y centrada en las necesidades del paciente, será posible garantizar no solo la supervivencia, sino también una calidad de vida plena, funcional y saludable para estos pacientes.

7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

7.1. Limitaciones

Pese a la abundante cantidad de documentación existente con respecto al linfoma de hodgkin, la principal limitación de este estudio radica en la gran variedad de protocolos de actuación y en la falta de estandarización, tanto de las técnicas diagnósticas como de las terapéuticas. Además de que muchos de los artículos encontrados estaban enfocados en pacientes de mayor edad, principalmente adultos jóvenes, que superaban los 21 años de edad establecida.

Por otro lado, la mayoría de los ensayos clínicos que se realizan con niños, presentan una muestra pequeña, lo que puede limitar los resultados y conclusiones.

Como limitación, cabe mencionar que esta revisión excluyó aquellos documentos que no estuviesen disponibles de forma gratuita. Por otro lado, la falta de investigaciones a largo plazo que analicen la eficacia de los tratamientos y los efectos tardíos en los pacientes supervivientes representa también una limitación para esta revisión, ya que tan solo es posible determinar qué intervenciones son más adecuadas y efectivas, y con menor toxicidad para estos pacientes en un futuro próximo.

7.2. Fortalezas

Una de las fortalezas más importantes de esta revisión sistemática, es la amplia cantidad de documentos e información sobre esta enfermedad, gracias a lo cual he podido obtener una visión global muy completa del LH, sin impedimentos.

Otra fortaleza, es la calidad metodológica de los artículos incluidos, evaluada mediante las herramientas CASPe y JBI, siendo la mayoría ensayos clínicos que aportan un alto nivel de evidencia científica, lo cual refuerza la solidez de los hallazgos analizados.

8. APLICACIÓN A LA PRACTICA CLÍNICA

Los conocimientos obtenidos permiten reforzar la práctica clínica en varios aspectos. En primer lugar, la identificación de los tratamientos más efectivos, como los regímenes de quimioterapia adaptada al riesgo o el uso racional de radioterapia, con el objetivo maximizar la tasa de curación minimizando los efectos secundarios a largo plazo.

También se resalta la necesidad de un seguimiento a largo plazo, considerando las posibles complicaciones tardías, físicas y psicosociales. Esto puede traducirse en la implementación de guías y protocolos de seguimiento estructurados en las unidades de oncología pediátrica.

Además, se demuestra que aplicar un enfoque multidisciplinar resulta imprescindible, con la colaboración entre oncólogos pediátricos, enfermería pediátrica especializada, psicólogos y personal de cuidados paliativos cuando

sea necesario. Este enfoque integral no solo mejora el pronóstico clínico, sino también la calidad de vida del paciente y su familia durante y después del tratamiento.

Por último, los resultados del presente trabajo enfatizan la importancia de mantener actualizados los conocimientos e información referente al linfoma de hodgkin pediátrico, favoreciendo una mejora de la atención prestada a este grupo de pacientes.

9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En las últimas décadas se han producido grandes progresos en el desarrollo de estrategias terapéuticas para el LH infantil. No obstante, el empleo de técnicas menos invasivas, así como la omisión y/o reducción de la exposición a agentes tóxicos y a la radiación, continúa siendo deficiente.

Tras llevar a cabo esta revisión sistemática se pueden proponer como futuras líneas de investigación:

- Continuar explorando las posibles alternativas diagnósticas y terapéuticas, que permitan una menor exposición a la radiación y desarrollar ensayos internacionales con muestras mayores para determinar la seguridad y efectividad de los fármacos más empleados.
- Realizar estudios prospectivos con un seguimiento a largo plazo que permitan evaluar los efectos tardíos de la enfermedad y el abordaje terapéutico, así como determinar la posible vinculación entre el linfoma de hodgkin y distintos trastornos en la edad adulta.
- Impulsar líneas de investigación centradas en el manejo del linfoma de hodgkin infantil, estandarizando procedimientos en función de las características y la respuesta de cada paciente.

10.CONCLUSIÓN

Esta revisión sistemática permite confirmar que el abordaje terapéutico y diagnóstico del LH infantil ha avanzado significativamente hacia estrategias más individualizadas, seguras y eficaces, centradas en mejorar la supervivencia y reducir la toxicidad a largo plazo.

- Los distintos abordajes terapéuticos analizados muestran tasas de supervivencia elevadas y similares, aunque los tratamientos adaptados a la respuesta temprana y al perfil de riesgo permiten reducir la exposición a quimioterapia y radioterapia sin comprometer la eficacia oncológica.
- Los tratamientos más recientes priorizan estrategias menos tóxicas, como la omisión selectiva de la radioterapia y el uso de fármacos dirigidos, lo que ha contribuido a reducir significativamente los efectos adversos físicos a corto y largo plazo.
- El impacto del linfoma de Hodgkin en la infancia no se limita al plano físico, sino que afecta al bienestar psicosocial del paciente y su familia, demostrando que puede generar un deterioro social a corto y largo plazo, siendo necesarias intervenciones de enfermería que aborden también el acompañamiento emocional, así como un seguimiento y apoyo incluso tras superar la enfermedad.
- Los estudios revisados evidencian la necesidad de establecer protocolos de seguimiento a largo plazo en pacientes supervivientes, con el fin de detectar y tratar precozmente complicaciones físicas y psicosociales asociadas al tratamiento, mejorando así su calidad de vida global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Linfoma de Hodgkin - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 8 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin?showall=1&showall=1>
2. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [citado 5 de marzo de 2025]. Linfoma de Hodgkin - Hematología y oncología. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematología-y-oncología/linfomas/linfoma-de-hodgkin>
3. 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* [Internet]. 19 de mayo de 2016 [citado 20 de marzo de 2025];127(20):2375-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874220/>
4. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin | Pediatría integral [Internet]. 2021 [citado 5 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-09/linfomas-de-hodgkin-y-no-hodgkin-2021/>
5. Belsky JA, Hochberg J, Giulino-Roth L. Diagnosis and management of Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 1 de marzo de 2023 [citado 5 de marzo de 2025];36(1):101445. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521692623000063>
6. Tratamiento del linfoma de Hodgkin infantil (PDQ®) [Internet]. 2025 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-hodgkin-infantil-pdq>
7. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. noviembre de 2022 [citado 8 de marzo de 2025];97(11):1478-88. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26717>
8. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Fernández-Teijeiro A, Attarbaschi A, Balwierz W, Bartelt JM, et al. Response-adapted omission of radiotherapy in children and adolescents with early-stage classical Hodgkin lymphoma and an adequate response to vincristine, etoposide, prednisone, and doxorubicin (EuroNet-PHL-C1): a titration study. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 de marzo de 2023 [citado 25 de abril de 2025];24(3):252-61. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00019-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00019-0/fulltext)
9. Georgi TW, Stoevesandt D, Kurch L, Bartelt JM, Hasenclever D, Dittmann H, et al. Optimized Whole-Body PET MRI Sequence Workflow in Pediatric Hodgkin Lymphoma Patients. *J Nucl Med* [Internet]. enero de 2023 [citado 25 de abril de 2025];64(1):96-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9841249/>
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de septiembre de 2014 [citado 5 de marzo de 2025];32(27):3059-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979083/>
11. linfomaymieloma. ESTADIAJE LINFOMA DE HODGKIN Clasificación de ANN ARBOR (modificación de COTSWOLD) [Internet]. Linfomaymieloma.com. 2014 [citado 8 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.linfomaymieloma.com/estadiaje-linfoma-de-hodgkin-clasificacion-de-ann-arbor-modificaciafa³n-de-cotswold/>

12. Castellino SM, Giulino-Roth L, Harker-Murray P, Kahn JM, Forlenza C, Cho S, et al. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. septiembre de 2023;70 Suppl 6(Suppl 6):e30580.
13. Parekh A, Keller FG, McCarten KM, Kessel S, Cho S, Pei Q, et al. Targeted radiotherapy for early-stage, low-risk pediatric Hodgkin lymphoma slow early responders: a COG AHOD0431 analysis. *Blood* [Internet]. 8 de septiembre de 2022 [citado 25 de abril de 2025];140(10):1086-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016098>
14. Greve P, Beishuizen A, Hagleitner M, Loeffen J, Veening M, Boes M, et al. Nivolumab plus Brentuximab vedotin +/- bendamustine combination therapy: a safe and effective treatment in pediatric recurrent and refractory classical Hodgkin lymphoma. *Front Immunol* [Internet]. 31 de julio de 2023 [citado 25 de abril de 2025];14:1229558. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10423930/>
15. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, Ammann RA, Anderson RA, Attarbaschi A, et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. enero de 2022;23(1):125-37.
16. Oeffinger KC, Stratton KL, Hudson MM, Leisenring WM, Henderson TO, Howell RM, et al. Impact of Risk-Adapted Therapy for Pediatric Hodgkin Lymphoma on Risk of Long-Term Morbidity: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de julio de 2021;39(20):2266-75.
17. Niño con cáncer - Wong. *Enfermería Pediátrica - ClinicalKey Student* [Internet]. [citado 3 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/nursing/content/book/3-s2.0-B9788491135128000255#hl0001139>
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 29 de marzo de 2021;10(1):89.
19. JBI-grades-of-recommendation_2014.pdf [Internet]. [citado 13 de mayo de 2025]. Disponible en: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-grades-of-recommendation_2014.pdf
20. JBI Manual for Evidence Synthesis - JBI Global Wiki [Internet]. [citado 26 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/355599504/Downloadable+PDF+-+current+version>
21. Redcaspe – Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español [Internet]. [citado 10 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://redcaspe.org/>
22. Latifoltojar A, Humphries PD, Menezes LJ, Haroon A, Daw S, Shankar A, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in paediatric Hodgkin lymphoma — evaluation of quantitative magnetic resonance metrics for nodal staging. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2019 [citado 27 de abril de 2025];49(10):1285-98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710223/>
23. Chaber R, Łasecki M, Kuczyński K, Cebryk R, Kwaśnicka J, Olchowcy C, et al. Hounsfield units and fractal dimension (test HUFRA) for determining PET positive/negative lymph nodes in pediatric Hodgkin's lymphoma patients. *PLoS ONE* [Internet]. 19 de marzo de 2020 [citado 25 de

- abril de 2025];15(3):e0229859. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082024/>
24. Spijkers S, Littooi AS, Kwee TC, Tolboom N, Beishuizen A, Bruin MCA, et al. Whole-body MRI versus an FDG-PET/CT-based reference standard for staging of paediatric Hodgkin lymphoma: a prospective multicentre study. *Eur Radiol* [Internet]. 2021 [citado 1 de mayo de 2025];31(3):1494-504. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7880958/>
 25. Kelly KM, Cole PD, Pei Q, Bush R, Roberts KB, Hodgson DC, et al. Response-Adapted Therapy for the Treatment of Children with Newly Diagnosed High Risk Hodgkin Lymphoma (AHOD0831): A Report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* [Internet]. octubre de 2019 [citado 25 de abril de 2025];187(1):39-48. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857800/>
 26. Metzger ML, Link MP, Billett AL, Flerlage J, Lucas JT, Mandrell BN, et al. Excellent Outcome for Pediatric Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma Treated With Brentuximab Vedotin and Risk-Adapted Residual Node Radiation. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de julio de 2021 [citado 25 de abril de 2025];39(20):2276-83. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8260923/>
 27. de Armas S, Huertas-Ayala C, Chan RY, Chi YY, Huh WW, Termuhlen A, et al. Survival of pediatric Hodgkin lymphoma patients treated with doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide, prednisone, and cyclophosphamide (ABVE-PC) versus Adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) at a single institution. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. mayo de 2022 [citado 25 de abril de 2025];69(5):e29601. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10257525/>
 28. Zijtregtop EAM, Diez C, Zwaan CM, Veening MA, Beishuizen A, Meyer-Wentrup FAG. Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) as treatment response marker for paediatric Hodgkin lymphoma: A pilot study. *Br J Haematol* [Internet]. enero de 2023 [citado 25 de abril de 2025];200(1):70-8. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10087307/>
 29. Tacyildiz N, Cakmak HM, Unal E, Dincaslan H, Tanyildiz G, Özdemir Sİ, et al. Evaluation of late effects during a 21-year follow-up of pediatric Hodgkin lymphoma survivors: Experience of a pediatric cancer center in Turkey, as a developing country model. *Indian J Cancer* [Internet]. junio de 2024 [citado 25 de abril de 2025];61(2):282. Disponible en:
https://journals.lww.com/indianjcancer/fulltext/2024/61020/evaluation_of_late_effects_during_a_21_year.12.aspx

ANEXOS

Anexo 1. Grados de recomendación. Extraído de Joanna Briggs Institute (19) Elaboración propia.

GRADO A	Una recomendación "fuerte" para una determinada estrategia de gestión sanitaria donde es evidente que los efectos deseables superan a los indeseables de la estrategia; existe evidencia de una calidad adecuada que respalda su uso; existe un beneficio o ningún impacto en el uso de recursos, y se han tenido en cuenta los valores, las preferencias y la experiencia del paciente.
GRADO B	Una recomendación "débil" para una determinada estrategia de gestión sanitaria donde los efectos deseables parecen superar los efectos indeseables de la estrategia, aunque esto no es tan claro; existe evidencia que respalda su uso, aunque esta puede no ser de alta calidad; existe un beneficio, ningún impacto o un impacto mínimo en el uso de recursos, y los valores, las preferencias y la experiencia del paciente pueden o no haberse tenido en cuenta.

Anexo 2. Niveles de evidencia científica. Extraído de Joanna Briggs Institute (20) Elaboración propia.

NIVELES DE EVIDENCIA PARA LA EFICACIA		
Nivel 1 Diseños experimentales	1.a	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA)
	1.b	Revisión sistemática de ECA y otros diseños de estudio
	1.c	Ensayo clínico aleatorizado
	1.d	Pseudo-ECA
Nivel 2 Diseños cuasiexperimentales	2.a	Revisión sistemática de estudios cuasiexperimentales
	2.b	Revisión sistemática de estudios cuasiexperimentales y otros diseños de estudio de menor escala
	2.c	Estudio cuasiexperimental prospectivo y controlado
	2.d	Pre-test – pos-test o estudio histórico/retrospectivo con grupo de control
Nivel 3 Diseños observacionales y analíticos	3.a	Revisión sistemática de estudios de cohorte comparables
	3.b	Revisión sistemática de estudios de cohorte comparables y otros diseños de estudio de menor nivel
	3.c	Estudio de cohorte con grupo control
	3.d	Estudio de casos y controles
	3.e	Estudio observacional sin grupo control
Nivel 4 Estudios observacionales y descriptivos	4.a	Revisión sistemática de estudios descriptivos
	4.b	Estudio transversal
	4.c	Serie de casos
	4.d	Estudio de caso
Nivel 5 Opinión de expertos e investigación de referencia	5.a	Revisión sistemática de la opinión de expertos
	5.b	Consenso de expertos
	5.c	Investigación de referencia/opinión de un solo experto

NIVELES DE EVIDENCIA PARA EL DIAGNÓSTICO		
Nivel 1 Estudios de precisión de pruebas en pacientes consecutivos	1.a	Revisión sistemática de estudios de precisión de pruebas en pacientes consecutivos
	1.b	Estudio de precisión de pruebas en pacientes consecutivos
Nivel 2 Estudios de precisión de pruebas en pacientes NO consecutivos	2.a	Revisión sistemática de estudios de precisión de pruebas en pacientes no consecutivos
	2.b	Estudio de precisión de pruebas en pacientes no consecutivos
Nivel 3 Estudios de casos y controles diagnósticos	3.a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles diagnósticos
	3.b	Estudio de casos y controles diagnósticos
Nivel 4 Estudios de rendimiento diagnóstico	4.a	Revisión sistemática de estudios de rendimiento diagnóstico
	4.b	Estudio de rendimiento diagnóstico individual
Nivel 5 Opinión de expertos e investigación de laboratorio	5.a	Revisión sistemática de la opinión de expertos
	5.b	Consenso de expertos
	5.c	Investigación de laboratorio/opinión de un solo experto

NIVELES DE EVIDENCIA PARA EL PRONÓSTICO		
Nivel 1 Estudios de cohorte iniciales	1.a	Revisión sistemática de estudios de cohorte iniciales
	1.b	Estudio de cohorte inicial
Nivel 2 Estudios de todo o nada	2.a	Revisión sistemática de estudios de todo o nada
	2.b	Estudios de todo o nada
Nivel 3 Estudios de cohorte	3.a	Revisión sistemática de estudios de cohorte (o grupo control de RCT)
	3.b	Estudio de cohorte (o grupo control de RCT)
Nivel 4 Estudios de series de casos/casos controlados/estudios históricamente controlados	4.a	Revisión sistemática de estudios de series de casos/casos controlados/estudios históricamente controlados
	4.b	Estudio de series de casos individuales/casos controlados/estudios históricamente controlados
Nivel 5 Opinión de expertos e investigación de laboratorio	5.a	Revisión sistemática de la opinión de expertos
	5.b	Consenso de expertos
	5.c	Investigación de laboratorio/opinión de un solo experto

Anexo 3.1 Ítems de valoración de *ensayos clínicos* según la metodología CASPe (21).

A. ¿SON VALIDOS LOS RESULTADOS DEL ENSAYO?			
<i>Preguntas “de eliminación”</i>			
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Sí	No se	No
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Sí	No se	No
3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?	Sí	No se	No
<i>Preguntas de detalle</i>			
4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?	Sí	No se	No
5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?	Sí	No se	No
6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados?	Sí	No se	No
B. ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?			
7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?			
8. ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?			
C. ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?			
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Sí	No se	No
10. ¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?	Sí	No se	No
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Sí	No	

Resultados de evaluación de la evidencia de los ensayos clínicos elegidos. Elaboración propia.

	PUNTUACIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Metzger ML et al (26)	9/11	✓	✗	—	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Kelly KM et al (25)	10/11	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Greve P et al (14)	8/11	✓	✗	—	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓
Mauz-Körholz C et al (8)	10/11	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Anexo 3.2 Ítems de valoración de estudios de cohortes según la metodología CASPe (21).

A. ¿SON LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO VÁLIDOS?			
<i>Preguntas “de eliminación”</i>			
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	Sí	No sé	No
2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	Sí	No sé	No
<i>Preguntas de detalle</i>			
3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Sí	No sé	No
4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	Sí	No sé	No
5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	Sí	No sé	No
B. ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?			
6. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?			
7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?			
C. ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?			
8. ¿Te parecen creíbles los resultados?	Sí	No sé	No
9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	Sí	No sé	No
10. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Sí	No sé	No
11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?			

Resultados de evaluación de la evidencia de los ensayos clínicos elegidos. Elaboración propia.

	PUNTUACIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Spijkers S et al. (24)	10/11	✓	✓	—	✓	—	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Latifoltojar A et al (22)	10/11	✓	✓	✓	—	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
De Armas S et al (27)	9/11	✓	✓	✓	—	✓	✓	—	✓	✓	✓	✓
Zijtregtop EAM et al (28)	10/11	✓	✓	✓	—	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Parekh A et al (13)	11/11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Anexo 3.3 Ítems de valoración de estudios diagnósticos según la metodología CASPe (21).

A. ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?			
<i>Preguntas “de eliminación”</i>			
1. ¿Existió una comparación con una prueba de referencia adecuada?	Sí	No se puede saber	No
2. ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes?	Sí	No se puede saber	No
3. ¿Existe una adecuada descripción de la prueba?	Sí	No se puede saber	No
<i>Preguntas “de matiz”</i>			
4. ¿Hubo evaluación “ciega” de los resultados?	Sí	No se puede saber	No
5. ¿La decisión de realizar el patrón de oro fue independiente del resultado de la prueba problema?	Sí	No se puede saber	No
B. ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?			
6. ¿Se pueden calcular los Cocientes de Probabilidad (Likelihood ratios)?			
7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?			
C. ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?			
8. ¿Serán satisfactorios en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?	Sí	No se puede saber	No
9. ¿Es aceptable la prueba en este caso?	Sí	No se puede saber	No
10. ¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión sobre cómo actuar?	Sí	No se puede saber	No

Resultados de evaluación de la evidencia de los ensayos clínicos elegidos. Elaboración propia.

	PUNTUACIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Chaber R et al (23)	9/10	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Anexo 3.4 Ítems de valoración de estudios de casos y controles según la metodología CASPe (21).

A. ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?			
<i>Preguntas “de eliminación”</i>			
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	Sí	No sé	No
2. ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	Sí	No sé	No
<i>Preguntas de detalle</i>			
3. ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	Sí	No sé	No
4. ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	Sí	No sé	No
5. ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Sí	No sé	No
6. A ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?			
6. B ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?	Sí	No sé	No
B. ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?			
7. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?			
8. ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?			
9. ¿Te crees los resultados?	Sí	No sé	No
C. ¿SON LOS RESULTADOS APLICABLES A TU MEDIO?			
10. ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	Sí	No sé	No
11. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	Sí	No sé	No

Resultados de evaluación de la evidencia de los ensayos clínicos elegidos. Elaboración propia.

	PUNTUACIÓN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tacylidiz N et al (29)	10/11	✓	✓	✓	✓	—	✓	✓	✓	✓	✓

Anexo 4. Tabla de síntesis de artículos seleccionados. Elaboración propia.

Autor Año Origen	Muestra	Diseño de estudio	Objetivos principales	Resultados principales	Nivel evidencia JBI (20)
Latifoltojar A et al. 2019 Reino Unido (22)	37 pacientes pediátricos y adolescentes con LH (Edad media: 16.1 años, rango 12.8 -18 años)	Estudio de cohorte retrospectivo	Evaluar el valor diagnóstico de los parámetros cuantitativos de la WB-MRI para la clasificación de ganglios linfáticos, en comparación con la PET/CT-FDG.	Aunque se observó que los ganglios enfermos presentaban valores de ADC más bajos que los sanos, el rendimiento de este valor no fue mejor que simplemente medir el tamaño. Al combinar tamaño y ADC, la sensibilidad aumentó, pero también hubo más falsos positivos, especialmente en ganglios de tamaño normal (5-9 mm). Por tanto, el estudio recomienda priorizar los criterios de diagnóstico basándose principalmente en el tamaño de los ganglios, usando con precaución los valores de ADC.	3c
Chaber R. et al. 2020 Polonia (23)	50 pacientes consecutivos (Edad: 5-18 años) diagnosticados con LH.	Estudio de precisión de diagnóstico en pacientes consecutivos	Desarrollar y evaluar una nueva prueba, denominada <i>HUFRA</i> para determinar si los ganglios linfáticos son positivos o negativos en la PET/CT con 18F-FDG, y comprobar si pueden usarse como indicadores de actividad, sin necesidad de realizar PET/CT.	Los resultados del estudio mostraron que el método <i>HUFRA</i> , basado en parámetros obtenidos de TC (XRAmx LN/M y FDmax), permite clasificar con precisión el 95% los ganglios linfáticos como PET (+) o PET (-), siempre que se excluyan aquellos con puntuación indefinida. El método mostró una concordancia del 74-98% con los resultados de 18F-FDG-PET/CT en diferentes conjuntos de datos. La prueba es aplicable retroactivamente, lo que la convierte en una herramienta prometedora y de bajo coste para el diagnóstico en contextos donde el PET/CT no está disponible o es inaccesible.	1b
Spijkers S et al. 2021 Países Bajos (24)	68 pacientes pediátricos diagnosticados de LH. (edad: 7 -17 años).	Estudio de cohorte prospectivo	Comparar la resonancia magnética de cuerpo entero (WB-MRI) (con o sin DWI), con la técnica estándar PET/CT basada en 18F-FDG para la estadificación inicial del LH pediátrico.	Se observó que la WB-MRI tiende a sobrestimar la enfermedad, generando una alta tasa de falsos positivos, especialmente en ganglios linfáticos. La adición de imágenes de difusión (DWI), mejoró la especificidad y redujo errores. No obstante. A pesar de que la WB-MRI con DWI mejoró la detección de respuesta en el LH pediátrico, sigue generando más falsos positivos que la PET/CT, y aunque reduzca la exposición a la radiación, aun no la sustituye como técnica de referencia.	3c

Kelly KM et al. 2019 EE. UU. (25)	164 pacientes ≤21 años con LH en estadio III o IV y con síntomas B.	Estudio cuasiexperi- mental prospectivo	Lograr una 2ª SSC del 95% a 4 años, en pacientes de alto riesgo, usando un abordaje basado en la respuesta temprana al tratamiento, así como una SSC del 93% a 3 años; e identificar un nuevo grupo de pacientes que respondan muy rápidamente a la Qmx.	Tras dos ciclos de quimioterapia, el 49% tuvo una RER, determinada por una PET (-), mientras que el 51% tuvo una SER. Las tasas de SSC y SG a 5 años fueron del 79,1% y 95%, respectivamente. La 2ªSSC a 4 años fue del 91,9%, por debajo del 95% establecido, siendo más favorable en RER que en SER. Aunque no se lograron los objetivos de supervivencia, los resultados fueron similares a otros estudios, incluso con tratamientos de menor intensidad. Añadir ifosfamida y vinorelbina en pacientes SER disminuyó el riesgo de recaídas; además, disminuir la Rtx y la Qmx acumulada fue mejor tolerado y logró mejores resultados a largo plazo.	2c
Metzger ML et al. 2021 EE. UU. (26)	77 pacientes pediátricos con LHC en estadio IIB, IIIB y IV. (Edad: 6- 19 años)	Estudio cuasiexperi- mental prospectivo	Evaluar la eficacia y seguridad de sustituir la vincristina con Brentuximab vedotina en el tratamiento estándar OEPA/COPDac en pacientes pediátricos de alto riesgo y comparar la SSC y SG con un grupo histórico tratado según el protocolo HOD99.	Las tasas de SSC y SG a 3 años fueron del 97,4% y 98,7%, significativamente mejores, en comparación con régimen anterior. El tratamiento con Bv fue bien tolerado y se consideró seguro y eficaz, ya que, de los 77 pacientes, 27 tuvieron una remisión completa tras la ERA (2 ciclos), sin necesitar radioterapia. Además, se demostró que los pacientes sometidos a Rtx, recibieron mucha menos radiación que en el estudio anterior, al dirigirse específicamente a las zonas afectadas, provocando mucho menos daño en los tejidos sanos y se observó que la dosis de exposición se redujo al emplear Rtx con protones, afectando mucho menos a los órganos más vulnerables.	2c
Parekh A et al. 2022 EE. UU. (13)	222 pacientes pediátricos (Edad 0-21 años) con LH de bajo riesgo. (estadio IA Y IIA)	Estudio observacional analítico, sin grupo control	Analizar la respuesta temprana tras 1 ciclo de Qmx, mediante la PET, y la influencia de la IFRT localizada en los resultados del tratamiento y en los patrones de recaída.	Se demostró que la Rtx es importante y, por tanto, no debe omitirse, especialmente en pacientes SER, sugiriendo que una intensificación de la radioterapia en los sitios de enfermedad PET1(+) podría mejorar la supervivencia sin progresión; además, el PET1 fue un buen indicador pronóstico, ya que predijo muy bien los resultados tras 3 ciclos de AVPC.	3e
de Armas S et al. 2022 EE. UU. (27)	93 pacientes pediátricos con LH (Edad: 4-20 años)	Estudio de cohorte retrospectivo	Comparar la eficacia y toxicidad del ABVD frente al ABVE-PC, planteando resultados similares en supervivencia y seguridad a largo plazo.	Se observó que ambos tratamientos mostraban una eficacia similar en pacientes pediátricos, con tasas de SSC y SG a 4 años sin diferencias significativas, así como un perfil de toxicidad aceptable. Aunque ABVE-PC logró reducir la exposición a antraciclinas, no se observaron diferencias relevantes en los efectos tardíos.	3c

Mauz-Körholz C et al. 2023 Europa (16 países) (8)	713 pacientes (≤ 18 años) con LHc asignados al grupo tto1 (IA, IB y IIA)	Estudio cuasiexperimental	Evaluar si la Rtx puede omitirse de manera segura en pacientes con una respuesta adecuada, tras dos ciclos de OEPA, manteniendo una SSC del 90% a los 5 años; y analizar si los pacientes con respuesta inadecuada que sí recibieron Rtx alcanzaban también esa misma tasa de SSC.	Los resultados mostraron que, aunque la SSC a 5 años fue inferior al objetivo prefijado, la omisión de la Rtx resultó ser segura y eficaz; sin embargo, también se demostró que los pacientes con factores de riesgo mostraron resultados peores, lo que justifica su inclusión en enfoques terapéuticos de riesgo intermedio. El ensayo respaldó la importancia de adaptar el tratamiento de manera individualizada, basado en la respuesta temprana y en las características de riesgo, orientado a maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad a largo plazo.	2d
Greve P et al. 2023 Países Bajos (14)	10 pacientes pediátricos con LHc R/R (edad: 9-16 años)	Estudio cuasiexperimental	Evaluar la eficacia de una nueva estrategia de tratamiento con Nivolumab + Bv +/- bendamustina en pacientes pediátricos con LHc R/R, con el fin de inducir una RMC antes del tratamiento de consolidación.	Demostraron que la combinación de nivolumab + BV (y bendamustina en 5/10 casos) resultó ser eficaz y seguro para inducir la RMC en los 10 pacientes pediátricos con LH R/R. No se reportaron eventos adversos relevantes durante el tratamiento, ni en el seguimiento.	2d
Zijtregtop EAM et al. 2023 Países Bajos (28)	99 pacientes pediátricos con LHc (edad: 6-17)	Estudio de cohorte de inicio.	Evaluar la utilidad del TARC como biomarcador para predecir la respuesta al tratamiento y determinar una RC al finalizarlo.	El estudio demostró que el TARC es un marcador prometedor en pacientes pediátricos con LH, especialmente útil para detectar progresión al final del tratamiento, con mayor especificidad que las imágenes radiológicas. Su alta sensibilidad al diagnóstico, bajo costo y facilidad de medición lo posicionan como una herramienta valiosa para incorporar en la práctica clínica pediátrica, tanto durante el tratamiento como en el seguimiento, aunque se requieren más investigaciones para confirmar su valor predictivo a largo plazo.	1b
Tacylidiz N et al. 2024 Turquía (29)	53 pacientes pediátricos con LH (5-21 años)	Estudio de casos y controles.	Evaluar los efectos secundarios tardíos en niños con LH tras el tratamiento, en comparación con sus hermanos.	A pesar de lograr altas tasa de supervivencia, los pacientes con LH infantil presentaron una mayor incidencia de complicaciones físicas, sociales y psicológicas, en comparación con sus hermanos. Los supervivientes mostraron más problemas de salud crónicos, y mayores tasa de ingresos hospitalarios; además tuvieron tasas de paternidad y matrimonio menores. Por tanto, se demostró que los efectos a largo plazo son frecuentes y significativos.	3d

