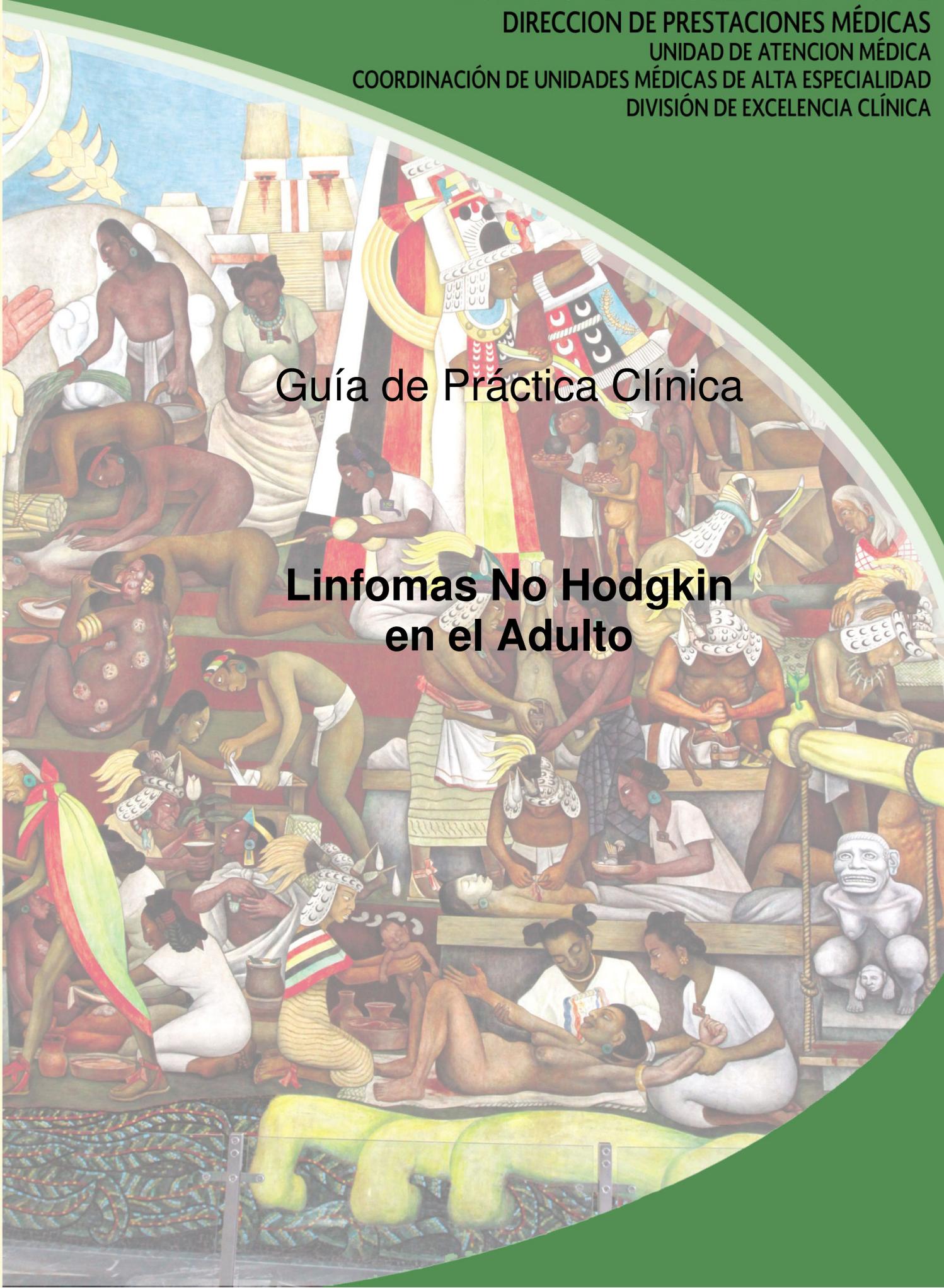


Guía de Práctica Clínica

Linfomas No Hodgkin en el Adulto





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. JAVIER DAVILA TORRES

COORDINADORA DE EDUCACIÓN

DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ (ENCARGADA)

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ (ENCARGADO)

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS

© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General

División de Excelencia Clínica

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica, Linfomas No Hodgkin en el Adulto, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2009.

Esta guía puede ser descargada de Internet en:

<http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

ISBN 978-607-8270-46-0

C82 – C85. Linfomas No Hodgkin

Guía de Práctica Clínica Linfomas No Hodgkin en el Adulto

Autores:		
María Nambo Lucio	Hematología	HO CMN, Siglo XXI
Natividad Neri Muñoz	Hematología	HO CMN, Siglo XXI
Francisco Tripp Villanueva	Hematología	HE CMN, La Raza
Margarita Contreras Serratos.	Hematología	HE CMN, Siglo XXI
Gregorio Ignacio Ibarra	Hematología	HGR No. 1 México DF
Sergio Adrián Cleto	Hematología	HGR No. 1 Cuernavaca, Morelos.
Carlos Martínez-Murillo	Hematología, Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Por el Instituto Mexicano del Seguro Social		
Severiano Baltazar Arellano	Hematología	<i>Hospital Regional No. 25, IMSS, Monterrey, N.L</i>
Benjamin Batista Guizar	Hematología	<i>IMSS Chihuahua</i>
Oscar Miguel Garcés Ruiz	Hematología	<i>CMNO, IMSS Guadalajara, Jal</i>
Luis Meillón García	Hematología	<i>Hospital de Especialidades CMN SXXI, IMSS, México, D.F</i>
Mario Martínez	Hematología	<i>"Adolfo López Mateos" IMSS, México, D.F</i>
Mario Silva Moreno.	Hematología	<i>Hospital Regional Bajío, IMSS, Leon, Gto.</i>
Eduardo Terreros Muñoz	Hematología	<i>Hospital de Especialidades CMN SXXI, IMSS, México, D.F</i>
Jorge Tokunaga Fujigaki	Radioterapeuta	<i>IMSS Tijuana, B.C</i>
Por el ISSSTE		
Guadalupe Cervantes	Oncología	<i>Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F</i>
Laura Torrecillas Torres	Oncología	<i>Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F</i>
Faustino Leyto Hernández	Hematología	<i>Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE</i>
Por la Secretaría de Salud		
Eucario León	Hematología	<i>INNSZ, Secretaría de Salud, México, D.F</i>
María Silvia Rivas Vera	Hematología	<i>Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, México, D.F</i>
Pedro Sobrevilla	Hematología	<i>Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, México, D.F</i>
Juan Ramón Ayala	Hematología	
Por la Secretaría de Marina		
Alfredo Radillo González	Hematología	<i>Hospital Naval, México, D.F</i>
Hospitales Privados		
Eduardo Reynoso Gómez	Hematología	<i>Hospital Español, México, D.F</i>
Alberto Villalobos Prieto	Hematología	<i>Hospital ABC, México, D.F</i>

Índice

1. Clasificación	6
2. Preguntas a Responder por esta Guía	7
3. Aspectos Generales	8
3.1 Antecedentes	8
3.2 Justificación.....	8
3.3 Objetivo de esta Guía	9
3.4. Definición	9
4. Evidencias y Recomendaciones	10
4.1 Prevención primaria	11
4.1.1 Promoción de la salud	11
4.1.1.1 Estilos de vida	11
4.2 Prevención secundaria	12
4.2.1 Detección.....	12
4.1.1.1 Factores de riesgo.....	12
4.3 Diagnóstico	13
4.3.1 Diagnóstico clínico.....	13
4.3.1.2 Pruebas diagnósticas (laboratorio y gabinete).....	13
4.4 ¿Cuáles son los factores pronósticos en LNH?.....	15
4.5 ¿ Cuáles es el tratamiento de inducción en linfoma?.....	16
4.5.1 Linfomas Indolentes.	16
4.5.2 Linfomas Agresivos	17
4.6 ¿ Cuáles son las opciones de tratamiento de consolidación?.....	18
4.7 ¿Qué esquema de mantenimiento deben recibir los pacientes con linfomas indolentes o agresivos?.....	18
4.8 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LDCGB?.....	19
4.9 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LNH Folicular?	21
4.10 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con Linfoma de Células del Manto (LCM)?	24
4.11 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LNH de MALT?	27
4.12 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LNH de Linfoblástico?.....	28
4.13 ¿Cuáles son los tratamientos de segunda línea para los LNH tipo Burkitt?	31
4.14 ¿Cómo se define y diagnóstica el Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (LPSNC)?	32
4.15 ¿Cuáles son los esquemas de inducción a la remisión en LPSNC?.....	33
4.16 ¿Cuáles son los esquemas de tratamiento de consolidación y segunda línea en LPSNC?.....	34
4.17 Criterios de Referencia	35
4.17.1 Técnico-Médicos.....	35
4.17.1.1 Referencia al Segundo Nivel de Atención.....	35
4.17.1.2 Referencia al tercer nivel de atención	35
4.18 Vigilancia y seguimiento	36
Algoritmos.....	37
5. Definiciones Operativas	43
6. Anexos.....	47
6.1 Protocolo de Búsqueda.....	47
6.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la Recomendación.....	49
6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad	52
6.4 Medicamentos.....	65
7. Bibliografía.....	69
8. Agradecimientos.....	74
9. Comité Académico	75

1. Clasificación

REGISTRO :IMSS-174-09	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médicos familiares, Médicos internistas, Cirujanos Generales, Hematólogos, Oncólogos, Radioterapeuta.
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	CIE 10 Linfoma No hodgkin del adulto C82- C85.
CATEGORÍA DE LA GPC	Diagnóstico Tratamiento Vigilancia Seguimiento
USUARIOS	Médico Familiar, Médico General, Médico Internista, Hematólogo, Oncólogo, Radioterapeuta, Enfermera, Trabajador Social, Psicólogo, Genetista.
POBLACIÓN BLANCO	Hombres y Mujeres \geq 16 años.
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Criterios diagnósticos Biometría hemática, aspirado y biopsia de médula ósea. Biopsia ganglionar. Citometría de flujo. Cariotipo TC y PET Evaluación de alteraciones de la salud mental
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Diagnóstico temprano y oportuno. Tratamiento médico óptimo. Mejorar los porcentajes de remisión completa y de supervivencia libre de enfermedad. Mejora de la calidad de la atención médica. Disminución en la mala utilización de recursos innecesarios para su diagnóstico y manejo.
METODOLOGÍA	Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de fuentes documentales revisadas: 88 Guías seleccionadas: 8 Revisiones sistemáticas: 9 Ensayos controlados aleatorizados : 29 Reporte de casos Validación del protocolo de búsqueda Adopción de guías de práctica clínica internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática
MÉTODO DE VALIDACIÓN Y ADECUACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica y Hospitales de Oncología de la Secretaría de Salud y Hospitales del ISSSTE.
CONFLICTO DE INTERES	Los autores y colaboradores manifiestan haber recibido apoyo para acudir a eventos académicos nacionales e internacionales, así como haber sido ponentes en eventos médicos de algunas compañías farmacéuticas, sin embargo, no existen conflicto de interés para el desarrollo de la presente guía de práctica clínica.
Registro	IMSS-174-09
Actualización	Fecha de publicación: 30/06/2010. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la División de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 2º, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 52 86 29 95.

2. Preguntas a Responder por esta Guía

1. Cómo se define, se diagnostica y se clasifica el LNH.
2. ¿Cuáles son los factores pronósticos en LNH?
3. ¿Cuáles son los esquemas de inducción a la remisión en linfomas indolentes o agresivos?
4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento en consolidación?
5. ¿Qué esquema de mantenimiento deben recibir los pacientes con linfomas indolentes o agresivos?
6. ¿Cuáles son los criterios de respuesta?
7. ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LDCB?
8. ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LNH Folicular?
9. ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LNH del Manto?
10. ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LNH del MALT?
11. ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LNH Linfoblástico?
12. ¿Cómo se define y se diagnostica el Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central?
13. ¿Cuáles son los factores pronósticos en LPSNC?
14. ¿Cuáles son los esquemas de inducción a la remisión en LPSNC?
15. ¿Cuáles son los criterios de respuesta para los pacientes con Linfoma Primario del SNC?
16. ¿Cuáles son los tratamientos de segunda línea para los Linfomas primarios del SNC en Recaída o Refractarios?
17. ¿Cuáles son los tratamientos de segunda línea para los LNH en recaída?
18. ¿Cuál es el pronóstico y evolución de los pacientes con LNH?
19. ¿Cuáles son los criterios de referencia para el segundo y tercer nivel de atención de un paciente con LNH?

3. Aspectos Generales

3.1 Antecedentes

Linfoma es el nombre general para un grupo de tipos de cáncer que afectan el sistema linfático. Los dos tipos principales de linfoma son el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin.

La incidencia combinada proyectada de los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin en los EE.UU., durante el 2006, se estimó en unos 66,670 casos. Esto incluye 7,800 casos de linfoma de Hodgkin, lo cual representa el 11.7 por ciento de todos los linfomas, y 58,870 casos de linfomas no Hodgkin. Hay más de 30 tipos diferentes de Linfoma no Hodgkin (LNH). Aproximadamente el 90 por ciento son linfomas de células B. Hay 14 tipos diferentes de linfomas de células B. Alrededor del 10 por ciento de las personas a las que se diagnostica con LNH tiene un linfoma de células T.

3.2 Justificación

La adaptación y justificación de la GPC de Linfomas No Hodgkin en el adulto se justifica porque:

- Su incidencia es alta.
- El tratamiento adecuado puede disminuir los porcentajes de mortalidad.
- El diagnóstico correcto permite al paciente un tratamiento oportuno y una sobrevida alta.
- La elección del tratamiento correcto permite una mejor calidad de vida

Epidemiología. En 2008, se estima que a unas 66.120 personas (35.450 hombres y 30.670 mujeres) se les diagnosticó LNH en los Estados Unidos. Se calcula que este año se producirán unas 19.160 muertes (9.790 hombres y 9.370 mujeres) a causa de esta enfermedad.

En 2003 en México, el linfoma no Hodgkin constituyó la tercera causa de cáncer en hombres (7.83% de las neoplasias registradas), después del cáncer de piel y próstata. En mujeres, el linfoma fue la sexta causa de cáncer (3.97% del total de cáncer en este sexo). Asimismo, se ha observado tendencia al incremento en la frecuencia de los linfomas, ya que en 1997 los casos de linfoma en hombres y mujeres solo correspondían a 7.1 y 2.6%, respectivamente. La mayor incidencia del linfoma no Hodgkin ocurre en la etapa productiva del individuo, presentándose 90% entre los 40 y 60 años de edad.

El propósito de la presente GPC de Diagnóstico y Tratamiento de los Linfomas No Hodgkin en los adultos es:

Mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes, esto mediante la disminución de la variabilidad clínica en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

3.3 Objetivo de esta Guía

1. Definir el abordaje de diagnóstico del paciente adulto con Linfomas No Hodgkin en el primer o segundo nivel de atención.
2. Identificar los factores de riesgo en los pacientes con Linfomas No Hodgkin.
3. Proporcionar recomendaciones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia científica disponible sobre el tratamiento de soporte y farmacológico del paciente con Linfomas No Hodgkin.
4. Unificar criterios de diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica en el manejo del paciente con Linfomas No Hodgkin.
5. Establecer los criterios de referencia y contrareferencia oportuna al segundo y tercer nivel de atención de un paciente con Linfomas No Hodgkin.
6. Formular recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica sobre el seguimiento del paciente con Linfomas No Hodgkin.

3.4. Definición

Los linfomas constituyen un grupo de neoplasias del tejido linfoide, derivadas de los linfocitos B o T, con variantes histológicas que de forma inicial determinaron la existencia de sistemas de clasificación. Estos sistemas relacionan su histopatología con el curso clínico de los pacientes y fueron muy útiles para correlacionar su respuesta a la quimioterapia, con su variante histopatológica.

Tratamiento. El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década, pasando a ser una neoplasia con altas tasas de curación gracias al uso de terapias dirigidas, particularmente del rituximab.

Supervivencia. La tasa de supervivencia relativa a un año (porcentaje de pacientes que sobrevive al menos un año una vez detectado el cáncer, excluidos aquellos que mueren por otras enfermedades) de pacientes con linfoma no Hodgkin asciende al 79%. Las tasas de supervivencia relativa a los cinco años y a los diez años son del 63% y del 51%, respectivamente.

4.Evidencias y Recomendaciones

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



Evidencia



Recomendación



Buena Práctica

4.1 Prevención primaria

4.1.1 Promoción de la salud

4.1.1.1 Estilos de vida

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
	<p>Los estudios clínicos han documentado que la población de más de 60 años, así como la exposición ocupacional a agentes tóxicos, además de infecciones como VIH y Helicobacter Pylori incrementan la incidencia de Linfoma no Hodgkin.</p>	<p>IV [Shekelle] Bryan T, 2004. Gleissner B, 2008.</p>
	<p>Se recomienda evita contacto con agentes mielotóxicos conocidos y prevenir enfermedades infecciosas que favorecen la aparición de Linfomas.</p>	<p>D [Shekelle] Bryan T, 2004. Gleissner B, 2008.</p>

4.2 Prevención secundaria

4.2.1 Detección

4.1.1.1 Factores de riesgo

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
	Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias de origen linfoide, clasificados en distintas entidades clínicas que resultan de la combinación de los datos clínicos, los hallazgos morfológicos, inmunológicos y las anomalías citogenéticas, conducta biológica y respuesta al tratamiento variable reunidos todos ellos en la clasificación de linfomas.	IV [Shekelle] Steven H, OMS 2008.
	Factores predisponentes para desarrollar LNH son: Genéticos, inmunodeficiencia congénita o adquirida y con inmunosupresión farmacológica crónica.	IV [Shekelle] Bryan T, 2004.
	Existe una mayor incidencia en personas con inmunosupresión congénita o adquirida, enfermedades autoinmunes (Sjogren, tiroiditis, enfermedad Celíaca), asociada a infecciones virales (Ebstein Barr, HTVL-1) o Helicobacter pylori.	IV [Shekelle] Bryan T, 2004.
	Se recomienda conocer los factores de riesgo para el desarrollo de Linfomas a efecto de prevenir su desarrollo o bien para identificar a los pacientes en riesgo.	D [Shekelle] Bryan T, 2004.

4.3 Diagnóstico

4.3.1 Diagnóstico clínico

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
E	El diagnóstico clínico se basa en la presencia de fiebre, diaforesis, pérdida de peso, síndrome infiltrativo (por ejem. adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia, etc).	IV [Shekelle] Marshall A. Lichtman. Williams. Hematology. 2007.
E	La mayoría se presenta con adenopatías de crecimiento progresivo, indoloras, cervicales, axilares o inguinales, pero un 20% puede presentarse en sitios extraganglionares, cuya ubicación más frecuente es digestiva.	IV [Shekelle] Bryan T, 2004. Gleissner B, 2008. Steven H, OMS 2008.
E	Puede haber síntomas (B) : fiebre, sudoración o baja de peso. Síntomas GI: en linfoma primario digestivo, mas frecuentemente gástrico. Compromiso primario o secundario de otros órganos extranodales: piel, vía aérea alta, amígdalas, SNC, óseo, tiroides.	IV [Shekelle] Bryan T, 2004. Gleissner B, 2008. Steven H, OMS 2008.
R	En caso de afectación al SNC pueden existir síntomas neurológicos o bien datos clínicos por compresión medular (parestesias, paraparesia)	D [Shekelle] Bryan T, 2004. Gleissner B, 2008. Steven H, OMS 2008.

4.3.1.2 Pruebas diagnósticas (laboratorio y gabinete)

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
E	Efectuar biopsia representativa de la zona tumoral o revisión del material disponible siempre y cuando sea adecuado para diagnóstico histopatológico idealmente por patólogo experimentado. Posteriormente estudio de inmunohistoquímica.	IV [Shekelle] Marshall A, 2007.

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La biopsia por aspiración con aguja fina no es adecuada para establecer el diagnóstico inicial de Linfoma, así como su clasificación correcta.</p>	<p style="text-align: center;">IV NCCN, 2008.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Es recomendable realizar biopsia del ganglio, órgano o tejido afectado con el objetivo de establecer el diagnóstico definitivo y preciso.</p>	<p style="text-align: center;">D [Shekelle] Seam P, 2007.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Los exámenes de laboratorio que deberán de ser realizados son: Biometría hemática completa que incluya la adecuada lectura morfológica para identificación de células de linfoma, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, beta 2 microglobulina, electrolitos séricos, examen general de orina. Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso (uni o bilateral), en casos seleccionados estudio de inmunofenotipo y genético.</p>	<p style="text-align: center;">IV [Shekelle] Marshall A, 2007. Hoffman R, 2007.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Los exámenes de gabinete necesarios para el diagnóstico son: Radiografía de tórax, tomografía computada de torax, abdomen y pelvis. En casos seleccionados se puede emplear TAC de cuello, y macizo facial, así como PET CT.</p>	<p style="text-align: center;">D [Shekelle] Marshall A, 2007. Hoffman R, 2007.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Los exámenes de gabinete necesarios para el diagnóstico son: Radiografía de tórax, tomografía computada de torax, abdomen y pelvis. En casos seleccionados se puede emplear TAC de cuello, y macizo facial, así como PET CT.</p>	<p style="text-align: center;">IV NCCN 2005</p>

	<p>El PET CT se puede efectuar inicialmente en caso de duda en estadios tempranos.</p> <p>Es útil para evaluar respuesta a tratamiento.</p> <p>En caso de sospecha y/o riesgo de infiltración de sistema nervioso central se recomienda realizar punción lumbar, citoquímico con DHL, citológico y citometría de flujo. Además de Tomografía Computada de Cráneo y/o Resonancia Magnética Nuclear.</p>	
--	--	--

4.4 ¿Cuáles son los factores pronósticos en LNH?

Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
<div style="background-color: #4a86e8; color: white; border-radius: 10px; padding: 5px; display: inline-block; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">E</div> <p>En el grupo de LNH agresivos debe establecerse el Índice Pronóstico Internacional (IPI) que valora: edad, etapa de Ann Arbor, desempeño físico (ECOG), DHL y sitios de infiltración extranodal.</p>	<p>I A [Shekelle]</p> <p>IPI, 1993.</p>
<div style="background-color: #00ff00; color: black; border-radius: 10px; padding: 5px; display: inline-block; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">R</div> <p>El Índice Pronóstico Internacional es útil en Linfoma Difuso de Células Grandes y no es adecuado utilizarlo en otras variantes de Linfoma.</p>	<p>D [Shekelle]</p> <p>IPI, 1993.</p>
<div style="background-color: #4a86e8; color: white; border-radius: 10px; padding: 5px; display: inline-block; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">E</div> <p>En el grupo de LNH agresivos debe establecerse el Índice Pronóstico Internacional (IPI) que valora: edad, etapa de Ann Arbor, desempeño físico (ECOG), DHL y sitios de infiltración extranodal. En el grupo de LNH indolentes debe establecerse el Índice Pronóstico Internacional para linfoma folicular (FLIPI) que valora: edad, etapa de Ann Arbor, desempeño físico (ECOG), Hb y número de sitios ganglionares.</p>	<p>II A [Shekelle]</p> <p>Solal Celigny, 2004. Montoto S, 2004.</p>

<p style="text-align: center;">R</p>	<p>El FLIPI es útil en linfoma folicular y no es adecuado utilizarlo en otras variantes de linfoma.</p>	<p style="text-align: center;">B [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Solal Celigny, 2004. Montoto S, 2004.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>En el grupo de LNH agresivos debe establecerse el Índice Pronóstico Internacional (IPI) que valora: edad, etapa de Ann Arbor, desempeño físico (ECOG), DHL y sitios de infiltración extranodal. En el grupo de LNH indolentes debe establecerse el Índice Pronóstico Internacional para linfoma folicular (FLIPI) que valora: edad, etapa de Ann Arbor, desempeño físico (ECOG), Hb y número de sitios ganglionares. En caso de estar accesible realizar expresión de bcl-2, bcl-6 y/o bcl-2/IgH.</p>	<p style="text-align: center;">IIIA Rambandi A, 2005. NCCN 2008.</p>

4.5 ¿ Cuáles es el tratamiento de inducción en linfoma?

4.5.1 Linfomas Indolentes.

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>En el grupo de los linfomas Indolentes, se toma como base al Linfoma Folicular (No considerar LF3b).</p>	<p style="text-align: center;">IV [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">WHO 2008.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Los pacientes con Estadio I-II sin enfermedad voluminosa y sin factores de riesgo: Radioterapia locorregional u observación en casos seleccionados. Los pacientes con Estadio I-II sin enfermedad voluminosa y con factores de riesgo:</p>	<p style="text-align: center;">D</p> <p style="text-align: center;">NCCN 2008. NLCN 2005.</p>

	<p>Quimioterapia con o sin Inmunoterapia o quimioterapia más radioterapia. Los pacientes con Estadios II con enfermedad voluminosa o Estadios III-IV: R-CHOP o R-CVP o FR o R-FMD o R (monoterapia) o Clorambucil (este último en casos seleccionados).</p>	
--	--	--

4.5.2 Linfomas Agresivos

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
E	<p>En el grupo de los linfomas agresivos, se toma como base el LDCGB, el cual es el más común y se considera el prototipo para este tipo de linfomas.</p>	<p>I A [Shekelle] IPI.1993. WHO 2008.</p>
E	<p>Pacientes en Estadios I y II sin enfermedad voluminosa y sin otros factores de riesgo: Inducción R-CHOP x 3ciclos más radioterapia locorregional (30-36Gy) ó R-CHOP x 6-8 ciclos cuando la Radioterapia esta contraindicada o no disponible.</p>	<p>IA [Shekelle] Pfreundschuh M, 2006.</p>
R	<p>Pacientes en Estadios I y II sin enfermedad voluminosa y con factores de riesgo: Inducción R-CHOP x 3 ciclos más radioterapia locorregional (30-36Gy) o R-CHOP x 6 a 8 ciclos con o sin Radioterapia locorregional.</p>	<p>A [Shekelle] Pfreundschuh M, 2006.</p>
E	<p>Pacientes en Estadios I y II con enfermedad voluminosa: R-CHOP x 6-8 ciclos + Radioterapia locorregional.</p>	<p>IA [Shekelle] Pfreundschuh M, 2008.</p>

E	Estadios III y IV + IPI ajustado a edad: R-CHOP 6-8 ciclos o esquemas intensificados (R-CHOP 14, R-CHOEP o R-CHOP Intensificado).	IA [Shekelle] Pfreundschuh M,2008 .
----------	---	---

4.6 ¿ Cuáles son las opciones de tratamiento de consolidación?

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
E	Linfomas agresivos en remisión completa: La terapia de consolidación esta justificada bajo estudios clínicos (incluyendo TCPH, inmunoterapia, etc.).	IA [Shekelle] Miller T, 2006.
E	Linfomas indolentes en remisión completa: La terapia de consolidación esta justificada bajo estudios clínicos (incluyendo TCPH, inmunoterapia, etc.).	IA [Shekelle] EBMT, 2008.
R	En Linfomas agresivos se recomienda el empleo de terapia de consolidación.	A [Shekelle] EBMT, 2008.

4.7 ¿Qué esquema de mantenimiento deben recibir los pacientes con linfomas indolentes o agresivos?

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
E	Linfomas Indolentes: El mantenimiento con rituximab esta indicado bajo estudios clínicos. El mantenimiento con Interferon alfa tres veces a la semana por un año, cuando no se disponga de rituximab.	IA [Shekelle] Rohatiner W, 2005.

R	Linfomas Agresivos: El mantenimiento con rituximab es recomendable en aquellos pacientes que por alguna razón no lo recibieron en la inducción.	A [Shekelle] Van Oers M, 2006.
E	La respuesta se evaluara al final del tratamiento de inducción seleccionado, previo a radioterapia. Se definen criterios de respuesta en la tablas.	IA [Shekelle] Cheson, 2007.
R	Se recomienda para evaluar criterios de respuesta en los pacientes con LNH, apegarse a los criterios referidos por los estudios clínicos.	A [Shekelle] Cheson, 2007.

4.8 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LDCGB?

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
E	En pacientes con LDCGB con IPI de riesgo bajo sin enfermedad voluminosa: En inducción se compara R-CHOP x 6 ciclos vs CHOP solo.- la SLE 79% vs 59% (p< 0.0001) y SG 93% vs 84% (p=0.0001) a 3 años respectivamente.	IA [Shekelle] Pfreundschuh M, 2006.
E	En pacientes con IPI de riesgo bajo con enfermedad voluminosa: R-CHOP vs CHOP disminuye el riesgo pero no lo elimina en SLE 84.6% vs 57.4% (p=0.047) y la SG 94.6% vs 81.6% (p 0.037).	IA [Shekelle] Pfreundschuh M, 2006.
R	En los pacientes con IPI de riesgo bajo con enfermedad voluminosa: Dar R-CHOP con o sin radioterapia y/o ingresarlo a un estudio clínico.	A Pfreundschuh M, 2006.

	<p>En pacientes mayores de 60 años se compara: R-CHOP21 x 8 vs CHOP21 x 8 ciclos: RC 76% vs 63% (p=0.005), SLP a 7 años 52% vs 29% (p<0.0001) y SG de 53% vs 36% (p< 0.0004). El beneficio fue mayor en IPI de riesgo bajo.</p>	<p>IA [Shekelle] Coiffier B, 2002.</p>
	<p>El otro estudio en pacientes de más de 60 años es el RICOVER 60 con R-CHOP14 x 6 vs CHOP14 x 6 ciclos [En el grupo de R-CHOP se mantuvieron 8 dosis de rituximab): RC 73% vs 82% (p< 0.001), SG 67.7% vs 78.1% (p=0.0181).</p>	<p>IA [Shekelle] Pfreundschuh M, 2008.</p>
	<p>Se recomienda utilizar R-CHOP21 x 6 ciclos (manteniendo 8 ciclos de rituximab) y sólo utilizar R-CHOP14 bajo estudio clínico y con terapia de soporte y FEC-G.</p>	<p>A [Shekelle] Pfreundschuh M,2008.</p>
	<p>Pacientes Refractarios o en Recaída: Pacientes candidatos a terapia de altas dosis: DAHP_±R, ESHAP_±R, ICE_±R, MINE_±R, etc. Puede usarse el esquema de acuerdo a la experiencia y disponibilidad en cada centro. La adición de rituximab se recomienda en pacientes en quienes no se utilizaron este inicialmente o cuando tienen más de 12 meses de su última dosis.</p>	<p>IA [Shekelle] Velásquez WS, 1988. Velasquez WS,1994. Greb A, 2007.</p>
	<p>Cuando se logre RC de forma óptima realizarse TCPH autólogo. En RP si es elegible valorar TCPH autólogo \pm radioterapia ó ingresar a estudios clínicos.</p>	<p>IV [Shekelle] EBMT, 2008.</p>
	<p>Cuando se tiene infiltrada la MO se recomienda TCPH alogénico y en pacientes Jovenes en recaída a TCPH autólogo.</p>	<p>IV [Shekelle] Miller T, 2006.</p>

	<p>Los pacientes seleccionados para TCPH deben ser quimiosensibles.</p>	<p>D EBMT, 2008. Cochrane 2008.</p>
	<p>Cuando se requiera de una 3ª línea de tratamiento, utilizar un esquema de segunda línea no empleado previamente, o incluir gemcitabine.</p>	<p>D NCCN 2008. NCLN 2005.</p>
	<p>Puede darse mantenimiento con rituximab en aquellos pacientes que no recibieron en la inducción.</p>	<p>IV [Shekelle] Greb A, 2007.</p>
	<p>No hay suficiente evidencia aún para justificar el mantenimiento en pacientes con LDCGB después de la inducción.</p>	<p>D [Shekelle] Greb A, 2007.</p>

4.9 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LNH Folicular?

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>Estadio I-II sin enfermedad voluminosa y sin factores de riesgo: Radioterapia Locorregional o quimioterapia ± inmunoterapia o quimioterapia ± radioterapia u observación en casos seleccionados (cuando la toxicidad de la radioterapia sea mayor que el beneficio).</p>	<p>II A NCCN 2008. NCLN 2005.</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Estadio II con enfermedad Voluminosa o con factores de riesgo y estadios III y IV: Cuando tenga indicación de manejo de acuerdo a criterios GELF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHOP-R. • CVP-R, • FR, • FCR, • FMD-R 	<p style="text-align: center;">IA [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Schulz H. Cochrane 2007. McLaughlin P. 1996. NCLN 2005.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La adición de rituximab a la quimioterapia mostró un impacto en la SG comparado con quimioterapia sola (OR 0.65, IC 0.54 a 0.78).</p>	<p style="text-align: center;">IVA NICE 2008.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Progresión de la Enfermedad o Recaída: Utilizar un esquema de inducción no empleado previamente que incluya antraciclinas. Puede usarse el esquema de acuerdo a la experiencia y disponibilidad en cada centro.</p>	<p style="text-align: center;">IVA NICE 2008.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>En recaída es recomendable tomar biopsia para excluir la transformación histológica.</p>	<p style="text-align: center;">D NICE 2008.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>La adición de rituximab se recomienda en pacientes en quienes no utilizaron inicialmente o cuando tienen más de 12 meses de su última dosis.</p>	<p style="text-align: center;">D NICE 2008.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Linfoma Folicular III y en transformación deben ser manejados como los LDCGB.</p>	<p style="text-align: center;">D [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Miller T, 2006. Borovecki A, 2008.</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>El TCPH autólogo en 1ª remisión se puede realizar solo bajo estudio clínico. El TCPH alogénico no se recomienda en 1ª remisión. En 2ª y 3ª RC se recomienda TCPH autólogo y alogénico de intensidad reducida, el mieloablatoivo solo bajo estudio clínico.</p>	<p style="text-align: center;">IV [Shekelle] EBMT, 2008.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Los pacientes con Linfoma Folicular en remisión parcial y completa deben recibir mantenimiento con rituximab por uno o dos años dependiendo del esquema de mantenimiento elegido o ser incluidos en un estudio clínico. La SLP con mantenimiento vs observación fue de 51.5 meses vs 14.9 meses ($p < 0.001$).</p>	<p style="text-align: center;">IA [Shekelle] Van Oers, 2006. Hainsworth J, 2005.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La SLP con mantenimiento después de la inducción con CHOP fue de 42.2m vs 11.6m con solo observación.</p>	<p style="text-align: center;">IA [Shekelle] Van Oers, 2006.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La SLP con mantenimiento después de R-CHOP fue 51.8m vs 23 m con solo observación ($p < 0.001$). La SG mejoró con mantenimiento a 85% vs 77% con solo observación a 3 años ($p = 0.011$).</p>	<p style="text-align: center;">IA [Shekelle] Van Oers, 2006.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>El esquema de mantenimiento con rituximab semanal por 4 semanas cada 6 meses por 2 años mostró un incremento en la SLP a 31.3 meses vs 7.4 meses cuando se dió rituximab como retratamiento ($p = 0.007$), y las remisiones completas fueron de 27% vs 4% respectivamente ($p = 0.007$).</p>	<p style="text-align: center;">IA [Shekelle] Van Oers, 2006.</p>

	<p>El mantenimiento despues de la 2ª remisión debe darse: Al comparar R-FMC vs FMC a 5 años la mediada de SLP no se alcanzo (52%) vs 17 meses para los de observación (p<0.001). La SG fue de 77% y 57% a 3 años para mantenimiento vs observación respectivamente (p = 0.1).</p>	<p>IA Van Oers, 2006.</p>
	<p>El mantenimiento puede darse en pacientes que recibieron o no rituximab en la inducción.</p>	<p>A [Shekelle] Van Oers, 2006.</p>
	<p>El esquema de mantenimiento más común es una dosis cada 3 meses por 2 años.</p>	<p>√ Buena Práctica</p>

4.10 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con Linfoma de Células del Manto (LCM)?

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
	<p>El LCM es considerado como un linfoma agresivo. Es una neoplasia de celulas B, con una frecuencis de 3-10%, mediana de edad 60 años, Hombre:Mujer 2:1. Involucra por frecuencia ganglios, bazo, médula ósea y sangre periférica, menos frecuentemente tubo digestivo, anillo de Waldeyer. La mayoría de las poliposis linfomatosas múltiples corresponde a los LCM.</p>	<p>IIA [Shekelle] Swedlow SW. OMS/WHO, 2008.</p>
	<p>Histológicamente presenta células pequeñas, monomorficas, contorno nuclear irregular, caracterizadas por t(11;14) expresión de bcl-1 e inmunofenotipo IgM/IgD con restricción lamda y menos frecuente kappa, CD5+, CD10±, CD20+, Ciclina D1+*, Bcl2+, CD23-, CD43+.</p>	<p>IIA [Shekelle] Swedlow SW. OMS/WHO, 2008.</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Es una enfermedad considerada incurable, no existe un tratamiento estándar y la opción más estudiada es R-CHOP vs CHOP: RG 94% vs 75%, la RC 34% vs 7% respectivamente (p=0.002) y el tiempo para falla a tratamiento es de 21 meses vs 14 meses (p=0.01), no existe diferencia en la SLP.</p>	<p style="text-align: center;">IIA [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Lenz G. 2005. Howard OM, 2002. Romaguera,2005.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>R-HyperC VAD: RG 97%, RC 87%, SL defalla de 48% a 5 años, SG 63% a 5 años. (Una mortalidad asociada a tratamiento del 8%).</p>	<p style="text-align: center;">IIA [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Lenz G, 2005. Howard OM, 2002. Romaguera, 2005.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>El esquema de R-HyperC VAD es una opción de tratamiento y debe acompañarse de terapia de soporte; no es recomendable en pacientes mayores de 65 años por la toxicidad asociada a quimioterapia.</p>	<p style="text-align: center;">D [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Romaguera 2005.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La consolidación después de inducción con Hyper-CVAD se realizó con TCPH Autólogo y condicionamiento con dosis altas de Ciclofosfamida e irradiación corporal total. La SG y SLE fue de 77% y 43% respectivamente. La SG a 5 años con respecto a $\square 2 \square G > 3\text{mg/dL}$ una SG de 100% vs 22% cuando está fue $< a 3\text{mg/dL}$.</p>	<p style="text-align: center;">III [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Khouri, 2003.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Un estudio prospectivo, aleatorio, comparó MTO con INF vs TCPH autólogo: SLP fue de 17meses vs 39 meses respetivamente (p = 0.01)</p>	<p style="text-align: center;">IIA [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Dreyling M, 2005.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Cuando los pacientes no han recibido esquemas intensivos de quimio-inmunoterapia en la inducción es recomendado consolidar con TCPH autólogo en 1ª remisión.</p>	<p style="text-align: center;">B [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Dreyling M, 2005.</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>En un estudio se informa dl TCPH alógeno no mieloablatoivo en 18 casos, los pacientes quimosensibles lograron una SLE a 3 años de 82%,</p>	<p style="text-align: center;">III [Shekelle] Khouri EF, 2003.</p>
<p style="text-align: center;">✓/R</p>	<p>No hay ensayos clínicos y los reportes existentes tienen pocos casos. Hay resultados favorables para el TCPH alogénico no mieloablatoivo cuando existe enfermedad residual en médula ósea. Debe considerarse siempre las condiciones del paciente.</p>	<p style="text-align: center;">√ Buena Práctica</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Pacientes con remisión parcial, refractario y en Recaída FCM vs FCM-R: prospectivo, aleatorizado.- en la rama FCM-R la RG fue de 76% (33%RC/43%RP), en la rama FCM la RG fue 58% (13RC/43RP), p=0.01</p>	<p style="text-align: center;">IIA [Shekelle] McLaughlin P, 1996. Van Oers M, 2006.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Utilizar esquemas con Fludarabina, rituximab + un antraciclico.</p>	<p style="text-align: center;">B [Shekelle] McLaughlin P, 1996. Van Oers M, 2006.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>En el mantenimiento, el esquema de FCM-R con y sin rituximab por 4 dosis semanales a los 3 y 9 meses.- La media de duración de la respuesta fue de 14 vs 12 meses (p= 0.049), la proporción de remisiones a 2 años fue de 45% vs 9 % en mantenimiento vs observación respectivamente.</p>	<p style="text-align: center;">IIA [Shekelle] McLaughlin P, 1996. Van Oers M, 2006.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Se recomienda que todos los pacientes reciban mantenimiento de 2 años.</p>	<p style="text-align: center;">B [Shekelle] McLaughlin P, 1996. Van Oers M, 2006.</p>

4.11 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LNH de MALT?

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>La frecuencia del MALT es de 7-8% de todos los linfomas B y el 50% de los linfomas gástricos son tipo MALT. Se subdividen en gástricos y no gástricos (MALT extranodal, Nodal y esplénico). Su inmunofenotipo es CD5-, CD10-, CD20+, CD23±, CD43±, Ciclina D1 negativo, Bcl2 negativo. Además el esplénico es caracterizado por Anexin1 negativo y CD103.</p>	<p>II A NCCN 2008 II [Shekelle] Swedlow SH, 2008.</p>
	<p>La evaluación citogenética.- la t(1:14/11;18) es la más frecuente en el MALT gástrico y esta asociada con enfermedad diseminada y resistencia a tratamiento antibiótico.</p>	<p>II A NCCN 2008. II [Shekelle] Swedlow SH, 2008.</p>
	<p>El Linfoma MALT gástrico esta asociado a infección por <i>Helicobacter Pylori</i> en un 90%, por lo que debe darse tratamiento erradicación para Hp a todos los pacientes. Y realizar búsqueda intencionada de Hp por biopsia en la lesión tumoral y en el seguimiento.</p>	<p>II A NCCN 2008. II [Shekelle] Swedlow SH, 2008.</p>
	<p>La estadificación en este grupo de linfomas debe ser efectuada con la clasificación de Lugano o TNM.</p>	<p>II A NCCN 2008. II [Shekelle] Swedlow SH, 2008.</p>
	<p>Tratamiento para Estadio I, erradicación de <i>Helicobacter Pylori</i>, con endoscopia trimestral y posteriormente semestral. En caso de deterioro clínico valorar antes.</p>	<p>II A NCCN 2008. II [Shekelle] Swedlow SH, 2008.</p>

	<p>En el Estadio IE (T2 o T3) o IIE, si se cuenta con las translocaciones desfavorables, la radioterapia esta indicada o clorambucil 10 mgs/día por 2 semanas cada 28 días, entre 6 a 12 ciclos. Rituximab o quimioinmunoterapia son otras opciones de tratamiento.</p>	<p>IIA NCCN.</p> <p>II [Shekelle]</p> <p>Ye H, 2003. Schechter NR, 1998. Martinelli G, 2005.</p>
	<p>En pacientes con enfermedad diseminada EIII o IV, el tratamiento es similar al descrito para otros linfomas indolentes en estadios avanzados.</p>	<p>Ila NCCN.</p>

4.12 ¿Qué esquema de tratamiento deben recibir los pacientes con LNH de Linfoblástico?

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>La frecuencia de los linfomas linfoblásticos es baja tan solo el 6% de todos los linfomas. El 90% de los linfomas linfoblásticos es de estirpe T (LLT) y los de estirpe B (LLB) es de solo el 10% aproximadamente. La gran mayoría de los casos se reporta en menores de 18 años (64%) y tiene una tendencia a ser mayor la frecuencia en hombres.</p>	<p>II [Shekelle]</p> <p>Swedlow SH, 2008.</p>
	<p>El linfoma linfoblástico tiene un comportamiento agresivo (leucémico), infiltra piel, tejido celular subcutáneo, hueso y nódulos linfoides, es infrecuente tener masas mediastinales.</p>	<p>II [Shekelle]</p> <p>Swedlow SH, 2008.</p>
	<p>Histológicamente el linfoma linfoblástico está caracterizado por un patrón difuso, puede involucrar la zona paracortical del ganglio o infiltrar otros tejidos, tiene muchas células en mitosis lo que puede dar una apariencia de “cielo estrellado”.</p>	<p>II [Shekelle]</p> <p>Swedlow SH, 2008.</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Cuando se hacen tinciones, los linfoblastos son mieloperoxidasa negativo, PAS positivo. El Inmunofenotipo muestra los siguientes marcadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LLT.- TdT positivo, Ki67 positivo, + marcadores B (CD45, CD10, CD2, CD7, CD3, CD5). • LLB.- TdT positivo, Ki67 positivo + marcadores T (CD45, CD10, CD20, CD79a, PAX5) 	<p style="text-align: center;">II [Shekelle] Swedlow SH, 2008.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>En el estudio Citogenética, los marcadores de mayor impacto pronóstico adverso es t(9;22)(q34;q11.2); con el gen quimérico BCR/ABL1 p190.</p>	<p style="text-align: center;">II [Shekelle] Swedlow SH, 2008.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>El inmunofenotipo en médula ósea es muy importante para confirmar o descartar infiltración. (CD45, CD10, TdT, CD3, CD4/CD8, CD5, CD7, CD19, CD20, CD13*, CD33*, CD79a, CD117). Realizar punción lumbar y de ser posible inmunofenotipo en LCR por la alta frecuencia de infiltración a sistema nervioso central. Realizar Cariotipo en Médula ósea principalmente para identificar t(9;22) (q34;q11.2), otras alteraciones pueden ser t(8;14) bcl2/IgH, pruebas para c-myc por FISH o PCR. *Estos marcadores pueden co-expresarse hasta en el 20% de los casos.</p>	<p style="text-align: center;">B [Shekelle] Swedlow SH, 2008.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Los esquemas de Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo como terapia de primera línea son efectivos como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HyperCVAD o similares. • En CD20+ debe darse Rituximab en cada ciclo. • Cuando se compruebe infiltración a SNC debe recibir Radioterapia. 	<p style="text-align: center;">IIIA [Shekelle] Thomas DA, 2004. Vitale A, 2006.</p>

<p style="text-align: center;">R</p>	<p>En remisión completa (RC) continuar con las intensificaciones incluyendo quimioterapia intratecal.</p>	<p style="text-align: center;">D [Shekelle] Thomas DA, 2004.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Mantenimiento x 2 años como se hace en esquemas habituales de leucemias linfoblásticas agudas (VCR, MTX, CFM, 6MP, Esteroides).</p>	<p style="text-align: center;">C [Shekelle] Thomas DA, 2004.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>De ser posible consolidar con Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.</p>	<p style="text-align: center;">D [Shekelle] EBMT, 2008.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Los estudios demuestran el beneficio de la profilaxis a Sistema Nervioso Central (metotrexate, Ara-C y dexametasona y en los de estirpe B rituximab). Cuando se halla comprobado la infiltración a SNC radioterapia a 24Gy.</p>	<p style="text-align: center;">C [Shekelle] Thomas DA, 2004.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Vigilancia mensual por 6 meses, bimestral por 6 meses más, trimestral por 2 años y semestral por 5 años.</p>	<p style="text-align: center;">C [Shekelle] Thomas DA, 2004.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Los Pacientes en Remisión parcial o recaída deben recibir los siguientes esquemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DICE o ICE o R-ICE + Trasplante • De ser posible consolidar con Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. 	<p style="text-align: center;">IV [Shekelle] EBMT, 2008.</p>

4.13 ¿Cuáles son los tratamientos de segunda línea para los LNH tipo Burkitt?

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
E	Es una neoplasia agresiva de células B a menudo infiltrando sitios extranodales con tendencia a afectar médula ósea y meninges. Existen tres variantes; endémica (África), esporádica, y asociada a VIH. Cursa con un índice alto de proliferación celular.	II [Shekelle] Swedlow SH, 2008.
E	El inmunofenotipo típico es la Ig superficie (pos) CD19, CD20, CD10, CD22, TdT neg, ki67 pos (100%), bcl-2 neg, bcl-6 pos. La mayoría de los casos (80%) tienen una translocación de c-myc del Cr. 8 a la región de la cadena pesada de la Ig en el Cr 14.	II [Shekelle] Swedlow SH, 2008.
E	El tratamiento consiste en quimioterapia intensiva en cursos cortos y secuenciales. El CODOX-M alternado con IVAC es un regimen altamente efectivo. La sobrevida global con esta terapia a 2 años es del 81.5% en pacientes de bajo riesgo y en pacientes de alto riesgo es de 69.9%.	IIA NCCN 2008 II [Shekelle] Magrath I, 1996. Mead JM, 2002. Lacasse A 2004.
E	Para pacientes en recaída considerar el TCPH alogénico.	IIA NCCN 2008.

4.14 ¿Cómo se define y diagnóstica el Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (LPSNC)?

Evidencia/Recomendación*		Nivel/Grado
	<p>El LPSNC es una enfermedad agresiva, poco frecuente que se localiza en el cerebro, leptomeninges, cordón espinal, retina, humor vítreo y en forma ocasional el nervio óptico.</p>	<p>IV [Shekelle] Batchelor TT, 2004.</p>
	<p>El diagnóstico clínico se basa en la presencia de síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos en la mayoría de los casos; cuando hay alteraciones visuales se le denomina linfoma primario intraocular y está considerado como una variante del LPSNC</p>	<p>IV [Shekelle] Marshall A. Williams. Hematology, 2007. Batchelor TT, 2004.</p>
	<p>El diagnóstico del LPSNC debe ser confirmado histológicamente, el procedimiento quirúrgico de preferencia es la biopsia guiada por esteroataxia. Se debe suspender el uso de esteroide idealmente 72 hrs previas a la cirugía.</p>	<p>IV [Shekelle] Marshall A. Williams. Hematology. 2007 Hoffman R, 2005. Batchelor TT, 2004.</p>
	<p>Los exámenes de laboratorio adicionales que se deben realizar son: Punción Lumbar con citoquímico que incluya la determinación de proteínas, DHL, glucosa y citometría de flujo o citología; evaluación ocular con cámara hendida y en caso de lesiones intraoculares considerar realización de biopsia (si es el único sitio).</p>	<p>IV [Shekelle] Ferreri, 2003. British Committee for Standards Haematology, 2008.</p>
	<p>Los estudios de gabinete adicionales necesarios para el diagnóstico son: tomografía computada de cráneo y/u órbita, resonancia magnética nuclear (IRMN) cerebral, ultrasonido testicular y en casos seleccionados se puede emplear PET CT.</p>	<p>IV [Shekelle] Ferreri, 2003. British Committee for Standards Haematology, 2008.</p>

	<p>El PET CT se puede efectuar al diagnóstico en caso de sospecha de enfermedad sistémica. Es útil para evaluar respuesta a tratamiento.</p>	<p>IV NCLN 2005</p>
	<p>En el grupo de LPSNC los factores de mal pronóstico son: edad mayor de 60 años, ECOG > 2, lesión única versus múltiple, elevación de DHL y proteínas en LCR > 0.6gr/dl .</p>	<p>IV [Shekelle] Ferreri, 2003. British Committee for Standards Haematology, 2008.</p>
	<p>En el grupo de LPSNC el uso del IPI es limitado debido a 2 variables: el número de sitios extranodales y la etapa.</p>	<p>ID [Shekelle] Ferreri, 2003. British Committee for Standards Haematology, 2008.</p>

4.15 ¿Cuáles son los esquemas de inducción a la remisión en LPSNC?

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
	<p>Si el paciente tiene edad < 60 años y ECOG <2 el tratamiento de quimioterapia incluye metotrexate a dosis altas (3 a 5 dosis > 3gr/m² en infusión máxima de 2 a 3 hrs con intervalos no mayor de 2 – 3 semanas) se deberá corroborar función renal normal previo a tratamiento.</p>	<p>II A [Shekelle] British Committee for Standards Haematology, 2008.</p>
	<p>Si el paciente logra RC está indicada la RT holocraneal 35-45Gy.</p>	<p>B [Shekelle] British Committee for Standards Haematology, 2008.</p>
	<p>En pacientes con LPSNC con lesión única parenquimatosa dar RT de 35 a 45 Gy.</p>	<p>IV NCLN 2005.</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>El Linfoma intraocular concurrente con LPSNC tratar con QT dosis altas Metotrexate + RT adyuvante.</p>	<p style="text-align: center;">IIA [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">British Committee for Standards Haematology,2008.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>La quimioterapia con CHOP habitual no tiene ningún papel en el LPSNC. No hay un tratamiento definido, se sugiere el uso de esteroide, radioterapia o quimioterapia.</p>	<p style="text-align: center;">B [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Ferreri, 2003. British Committee for Standards Haematology,2008.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>No hay evidencia suficiente del papel de la QT intratecal concomitante con las dosis altas de Metotrexate. Si LCR positivo y no candidato a QT MTX dosis altas está indicada la QTIT + RT.</p>	<p style="text-align: center;">B [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Ferreri, 2003. British Committee for Standards Haematology,2008.</p>

4.16 ¿Cuáles son los esquemas de tratamiento de consolidación y segunda línea en LPSNC?

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Se considera la RT como consolidación en pacientes <60 años con respuesta completa y sin toxicidad neurológica.</p>	<p style="text-align: center;">II [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">British Committee for Standards Haematology,2008.</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La respuesta se evaluara al final del tratamiento de inducción seleccionado. Se definen criterios de respuesta en las tablas.</p>	<p style="text-align: center;">IA [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Abrey LE, 2005.</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Se recomienda para evaluar criterios de respuesta en los pacientes con LPSNC, apegarse a los criterios referidos por los estudios clínicos.</p>	<p style="text-align: center;">A [Shekelle]</p> <p style="text-align: center;">Abrey LE, 2005.</p>

4.17 Criterios de Referencia

4.17.1 Técnico-Médicos

4.17.1.1 Referencia al Segundo Nivel de Atención

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
	<p>Paciente con crecimiento ganglionar de más de 3 semanas de evolución (con o sin síntomas B) y sin evidencia de proceso infeccioso asociado.</p>	<p>✓ Buena Práctica</p>
	<p>Paciente con crecimiento ganglionar de más de 3 semanas de evolución (con o sin síntomas B) y sin evidencia de proceso infeccioso asociado. Enviar a Medicina Interna, Cirugía General, Oncología o Hematología ante la sospecha de LNH.</p>	<p>✓ Buena Práctica</p>
	<p>Paciente con crecimiento ganglionar de más de 3 semanas de evolución (con o sin síntomas B) y sin evidencia de proceso infeccioso asociado. Enviar a Medicina Interna, Cirugía General, Oncología o Hematología ante la sospecha de LNH.</p> <p>Coordinación con otro especialista para el tratamiento transdisciplinario en el caso de no contar con un hematólogo en el segundo nivel de atención.</p>	<p>✓ Buena Práctica</p>

4.17.1.2 Referencia al tercer nivel de atención

Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
	<p>Deberá de ser enviado todo paciente con diagnóstico confirmado de LNH sin tratamiento previo.</p>	<p>✓ Buena Práctica</p>

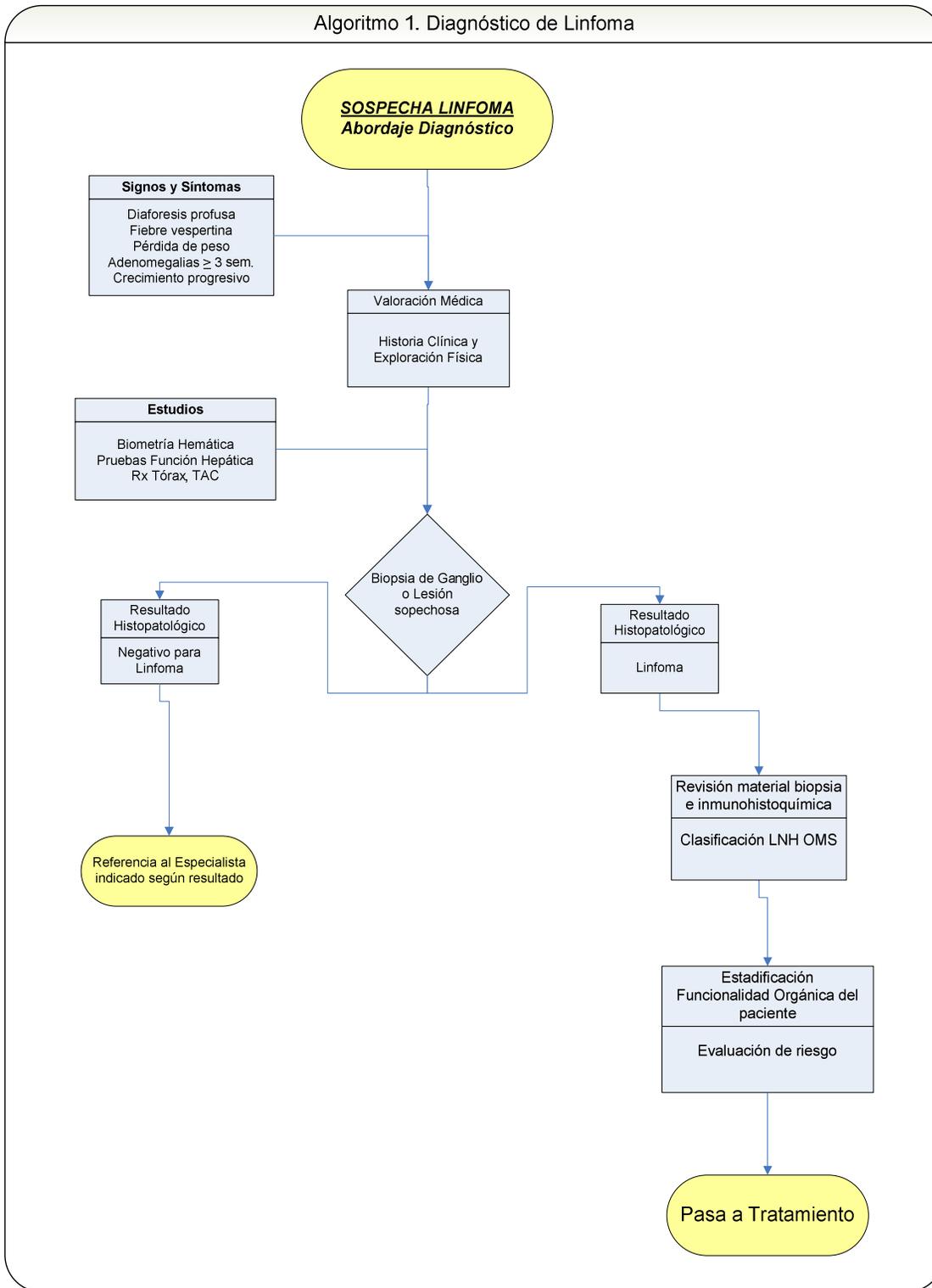
	<p>Deberá de ser enviado todo paciente con diagnóstico confirmado de LNH sin tratamiento previo. Aquellos segundos niveles que cuenten con hematólogo, deberán de iniciar el tratamiento del paciente con LNH si cuenta con el apoyo de tratamiento y sostén.</p>	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>
	<p>Deberá de ser enviado todo paciente con diagnóstico confirmado de LNH sin tratamiento previo. Aquellos segundos niveles que cuenten con hematólogo, deberán de iniciar el tratamiento del paciente con LNH si cuenta con el apoyo de tratamiento y sostén. Los pacientes de riesgo alto con indicación de trasplante de médula ósea alogénico deben de ser referidos en primera remisión completa y con candidatos HLA compatibles.</p>	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>

4.18 Vigilancia y seguimiento

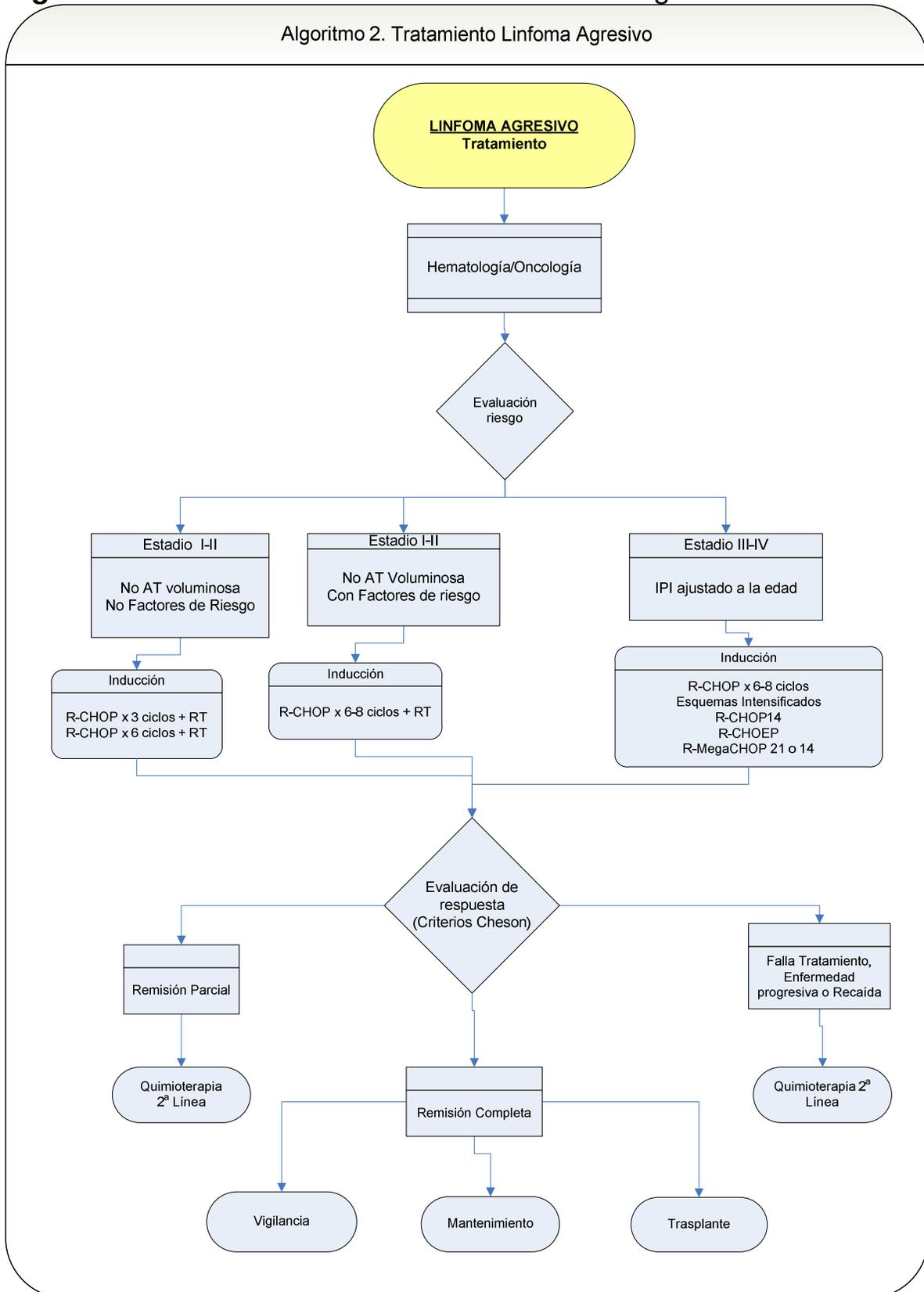
Evidencia/Recomendación		Nivel/Grado
	<p>Una vez concluida la terapia de mantenimiento el paciente pasara a vigilancia durante dos años y posteriormente será referido a su unidad de medicina familiar.</p>	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>

Algoritmos

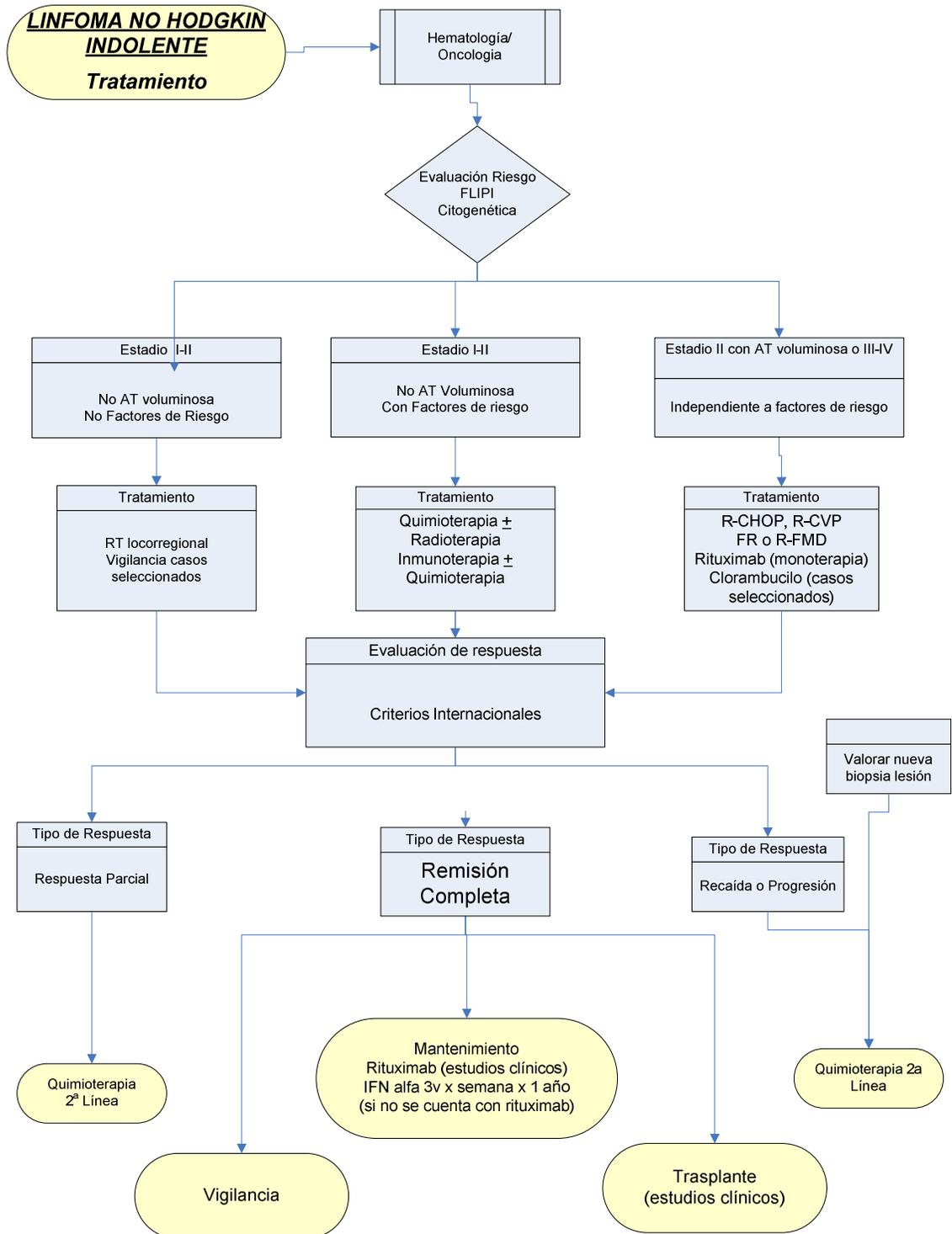
Algoritmo 1. Diagnóstico de Linfoma No Hodgkin.



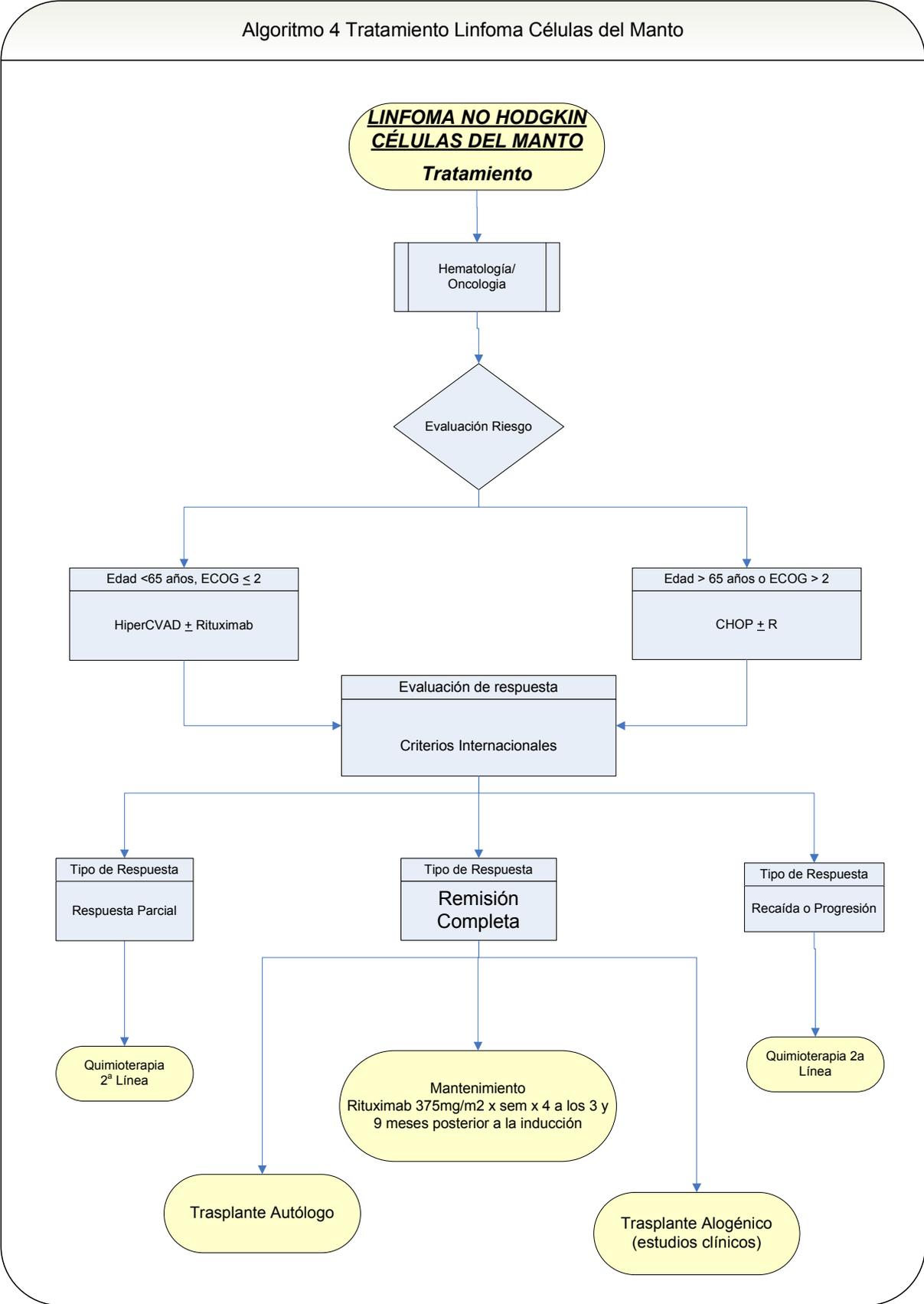
Algoritmo 2. Tratamiento de los Linfomas No Hodgkin.



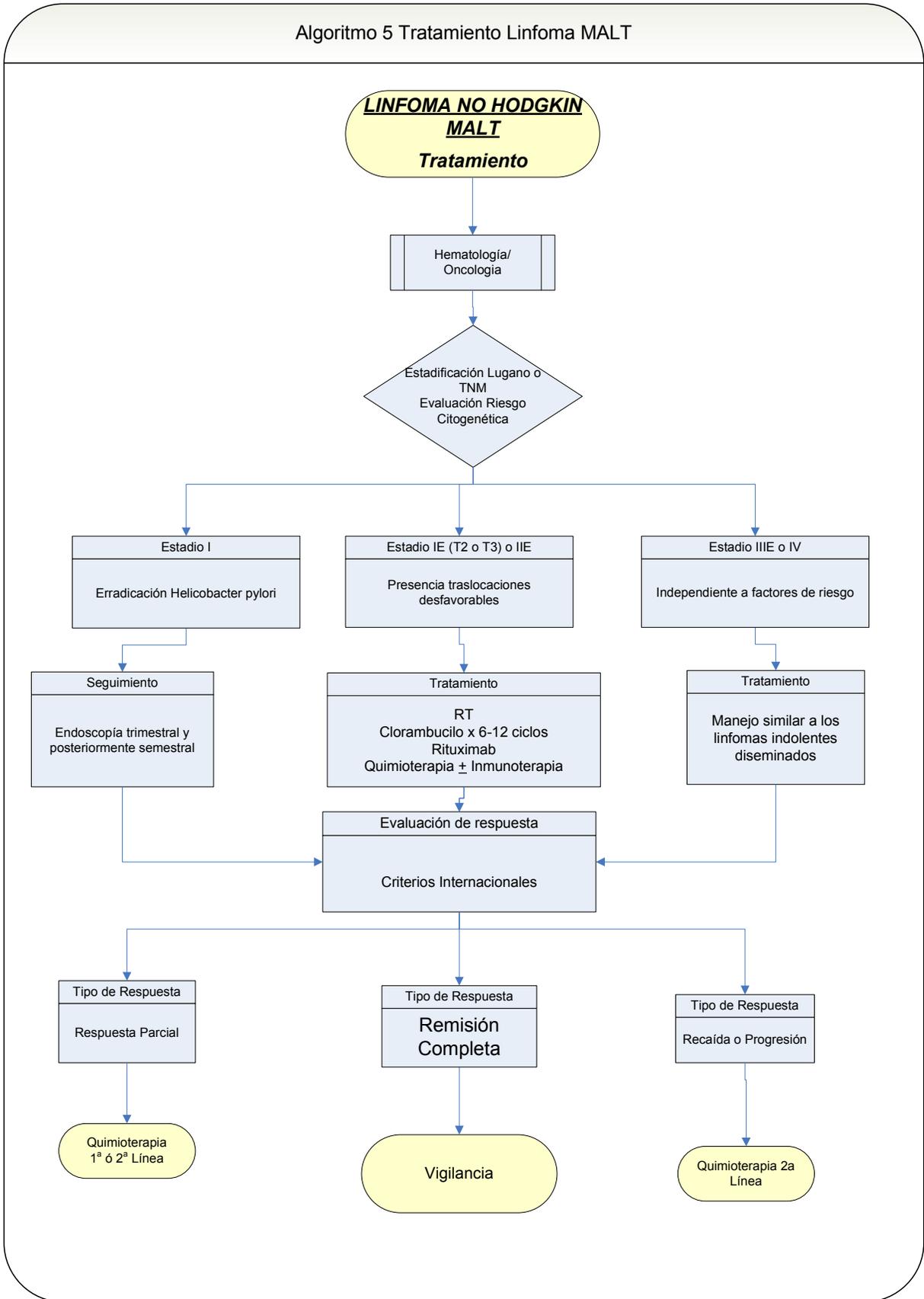
Algoritmo 3 Tratamiento Linfoma Indolente



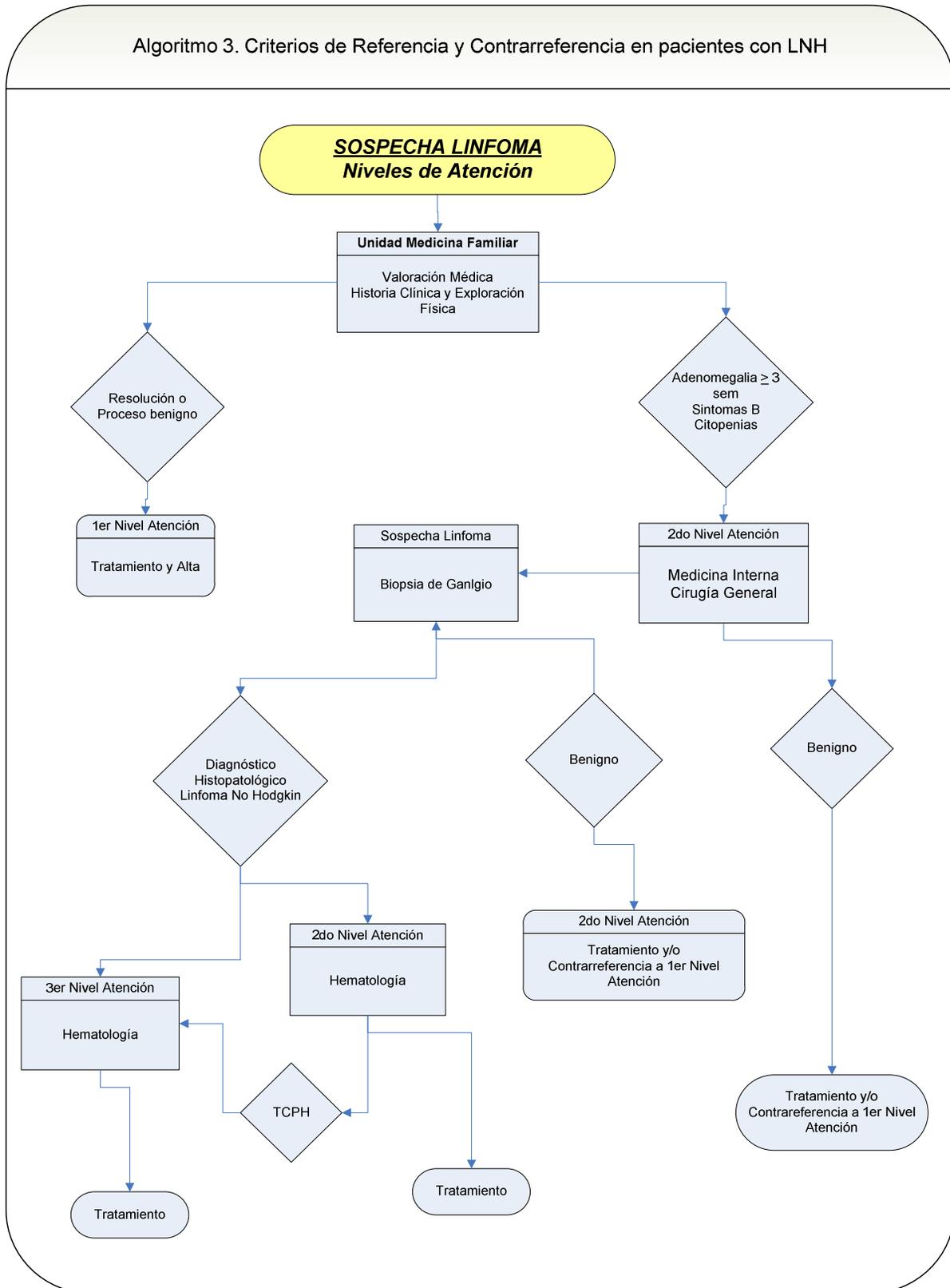
Algoritmo 4 Tratamiento Linfoma Células del Manto



Algoritmo 5 Tratamiento Linfoma MALT



Algoritmo 6. Criterios de Referencia en pacientes con Linfomas No Hodgkin.



5. Definiciones Operativas

Abreviaturas

AMO: Aspirado de Médula Ósea

BCL-2: Proto-oncogen

BCL-6: Proto-oncogen

BH: Biometría Hemática

Bx: Biopsia

C: Consolidación

CD: Cluster Differentiation

CFA: Ciclofosfamida

CHOP: Esquema quimioterapia Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona

C-MYC: Oncogene

CODOX-M: Esquema quimioterapia Ciclofosfamida, Metotrexate, Vincristina, Doxorubicina

CPH: células Progenitoras Hematopoyéticas

Cr: Cromosoma

CVP: Esquema quimioterapia con Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona

DHAP: Esquema quimioterapia Dexametasona, Citarabina y Platino

DHL: Deshidrogenasa Láctica

E: Evidencia

ECOG: Escala desempeño Físico

ESHAP: Esquema quimioterapia Etopósido, Citarabina, Metilprednisolona y Cisplatino

FCM: Esquema quimioterapia Fludarabina, Mitoxantrona y Ciclofosfamida

FISH: Fluorescencia con hibridización in situ

FLIPI: Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular

FSP: Frotis de Sangre periférica

FR: Esquema Fludarabina y Rituximab

GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaire

GPC: Guía de Práctica Clínica

Gy: Unidad de medida radiación equivalente a 10 Rads

ICE: Esquema quimioterapia Ifosfamida, Mesna, Carboplatino y Etopósido

Ig: Inmunoglobulina

INF: Interferón

IPI: Índice Pronóstico Internacional

IR: Inducción a la Remisión

IRMN: Imagen por Resonancia Magnética Nuclear

LB: Linfoma Burkitt

LCM: Linfoma de células del Manto

LDCGB: Linfoma Difuso de Células Grandes B

LF: Linfoma Folicular

LL: Linfoma Linfoblástico

LLB: Leucemia Linfoblástica B

LLT: Leucemia Linfoblástica T

LNH: Linfoma No Hodgkin

LPSNC: Linfoma Primario de Sistema Nervioso Central

MALT: Linfoma Tisular Asociado a Mucosas

MINE: Esquema quimioterapia Mitoxantrona, Ifosfamida, Mesna y Etopósido

MO: Médula Ósea

MTO: Mantenimiento

MTX: Metotrexate

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCLN: North London Cancer Network

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud

PET CT: Tomografía Computada por emisión de positrones

PFH: Pruebas de Función Hepática

PICO: Paciente-Intervención-Comparación-Resultado "outcome"

PL: Punción Lumbar

QTIT: Quimioterapia Intratecal

R: Recomendación

RC: Remisión completa

R-CHOP: Esquema CHOP + Rituximab

RP: Remisión Parcial

RT: Radioterapia

Rx: Radiografía

SG: Sobrevida Global

SLE: Sobrevida libre de Enfermedad

SLP: Sobrevida libre de Progresión

SNC: Sistema Nervioso Central

TAC AP: Tomografía Computada de abdomen y pelvis

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

TNM: Escala estadificación T-Tumor; N: Adenomegalias; M-Médula

VCR: Vincristina

VSG: Velocidad de sedimentación globular

6. Anexos

6.1 Protocolo de Búsqueda

En la elaboración de esta guía hemos empleado una metodología mixta de adaptación-elaboración-actualización. El grupo de trabajo se conformó por profesionales de la salud adscritos al segundo y tercer nivel de atención, con especialidad en: Hematología con experiencia clínica en la atención de pacientes con Linfoma No Hodgkin y formación en Metodología de la Investigación y Epidemiología Clínica.

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado “outcome” (*PICO*) sobre: abordaje, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de Linfoma No Hodgkin en la población mayor de 16 años.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica, a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre Linfomas No Hodgkin, en las siguientes bases de datos: Fistera, Guidelines Internacional Networks, Ministry of Health Clinical Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health of Clinical Excellence, National Library of Guidelines, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Para responder las preguntas clínicas se definieron dos estrategias de búsqueda:

a) En el caso de preguntas cuya respuesta requería adaptación, el grupo de trabajo seleccionó como material de partida Guías de Práctica Clínica con los siguientes criterios:

1. Idioma inglés y español
2. Metodología de medicina basada en la evidencia
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones
4. Publicación reciente
5. Libre acceso

Se encontró 4 guías, de las cuales fueron seleccionadas las siguientes como documentos base para la elaboración de esta guía:

1. Guía Clínica de Linfoma de 15 años o más. Gobierno de Chile, Ministerio de la Salud 2005.
2. Hodgkin disease/Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice in Oncology. 2009.
3. Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2003.
4. Guidelines for the management of non-Hodgkin's and Hodgkin's Lymphoma. North London Cancer Network (NLCN) 2005.

b) En el planteamiento de las respuestas que requerían actualización o elaboración “de novo” se realizó un proceso específico de búsqueda en: Medline-Pubmed, Ovid, Cochrane Library, utilizando los términos y palabras clave: “non Hodgkin’s Lymphoma” AND “Diagnosis” AND “Treatment”, limitando la búsqueda a artículos en idioma inglés y español, publicados a partir del 2002, en seres humanos, principalmente metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados, sin embargo ante la insuficiencia de guías de práctica clínica y estudios secundarios sobre este tema se consultaron estudios primarios y revisiones narrativas. En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleó el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones.

En aquellos aspectos que el equipo de trabajo redactor de la guía considere necesario resaltar, porque constituyen un área con ausencia de evidencia concluyente, o porque se trata de aspectos clínicos de especial relevancia, se marcará con el signo √ y recibirán la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

6.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la Recomendación

Criterios para gradar la evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

Guía Británica

Grados de Evidencia (Eccles M, Freemantle N, & Mason J 2001)

Grados	Evidencia Tipo de Diseño de investigación
Ia	Evidencia obtenida de un meta-análisis de estudios randomizados controlados
Ib	Evidencia obtenida de al menos un estudio randomizado controlado
Ila	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado no randomizado
Ilb	Evidencia obtenida de al menos un estudio cuasi-experimental
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos, no experimentales, tales como estudios comparativos, estudios de correlación y casos - controles
IV	Evidencia obtenida de expertos, reportes de comités, u opinión y/o experiencia clínica de autoridades reconocidas.

Niveles de Recomendación de la Guía Clínica Chilena.

Grados	Grado de Fortaleza de las Recomendaciones
A	Directamente basada en categoría I de evidencia
B	Directamente basada en categoría II de evidencia
C	Directamente basada en categoría III de evidencia, o extrapoladas de las categorías I y II
D	Directamente basada en categoría IV de evidencia, o extrapoladas de las categorías I y II o III.

Grado de recomendación y evidencia utilizados en la guía clínica nice 2004.

Grado de evidencia	Interpretación de la evidencia
I ALTO	La descripción de los efectos es pausable, con cuantificación precisa y no vulnerable a sesgo.
II INTERMEDIO	La descripción de los efectos es pausable pero no hay cuantificación precisa y puede ser vulnerable a sesgo.
III BAJO	Presenta vulnerabilidad a sesgo grave que limita el valor del efecto medido o cuantificado

Grado de recomendación	Interpretación de la recomendación
A RECOMENDACIÓN	Hay una recomendación fuerte para recomendar un patrón de atención
B RECOMENDACIÓN PROVISIONAL	Sobre el balance de la evidencia, un patrón de atención es recomendado con precaución.
C OPINIÓN DE CONSENSO	Evidencia inconsistente, el patrón de atención es recomendado por consenso del grupo de trabajo

Escala de evidencia y recomendación utilizada en la guía clínica ara Linfomas No Hodgkin, (shekelle).

Categorías de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta análisis de estudios clínicos aleatorizados	A. Directamente basada en evidencia categoría I.
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización	B. Directamente basada en evidencia categoría II ó recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías I ó II.
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basada en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas, de evidencias categoría II ó III

6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad

Tabla 1. Escalas Del Estado General del Enfermo.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) N Eng J Med 1993; 329:987-994.

Escala ECOG	Descripción
0	Asintomático
1	Sintomático: Pero completamente ambulatorio, capaz de realizar actividades de la vida diaria con poca limitación.
2	Sintomático: En cama menos del 50% del día.
3	Sintomático: En cama la más del 50% del día.
4	Encamado: puede necesitar hospitalización.

Tabla 2. Escala de Karnofsky.

J.C.O. 1994; 2:187-1993.

Puntuación %	Descripción
100	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades.
50	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos
40	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales
30	Invalidez severa, hospitalización indicada
20	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén.
10	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad
0	Muerte

Tabla 3. Clasificación Histológica de los Linfomas No Hodgkin de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud 2008.

Neoplasias de Células B
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfoide crónica / linfoma de linfocitos pequeños. • Leucemia prolinfocítica de células B. • Linfoma esplénico de la zona marginal. • Leucemia de células peludas. • Linfoma esplénico/leucemia, inclasificable. • Linfoma linfoplasmocítico • Enfermedad de cadenas pesadas. • Neoplasias de células plasmáticas. • Linfoma de la zona marginal extranodal de mucosa asociado a tejido linfoide de mucosas (Linfoma MALT). • Linfoma de la zona marginal nodal • Linfoma folicular • Linfoma centro folicular cutáneo primario • Linfoma de células del manto. • Linfoma difuso de células grandes B. • Linfoma de células grandes B rico en histiocitos/células T. • Linfoma difuso de células grandes B primario de SNC. • Linfoma difuso de células grandes B primario cutáneo, de piernas. • Linfoma difuso de células grandes B positivo a Epstein Barr Virus del anciano • Linfoma difuso de células grandes B asociado con inflamación crónica • Granulomatosis linfomatoide. • Linfoma de células grandes B (tímico) primario de mediastino. • Linfoma de células grandes B intravascular. • Linfoma de células grandes B positivo ALK. • Linfoma plasmoblástico. • Linfoma de células grandes B derivado en HHV8-multicéntrico asociado. • Enfermedad de Castleman. • Linfoma de Efusión primaria. • Linfoma de Burkitt • Linfoma de células B, inclasificable con características intermedias entre el Linfoma difuso de células grandes B y Linfoma de Burkitt. • Linfoma de células B, inclasificable con características intermedias entre el Linfoma difuso de células grandes B y Linfoma de Hodgkin.
Neoplasias de Células T maduras y de células NK
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia prolinfocítica de células T. • Leucemia linfocítica granulosa de células grandes T. • Desórdenes linfoproliferativos crónicos de células NK. • Leucemia de células NK agresivas. • Desórdenes linfoproliferativos de células T positivo a Epstein Barr Virus de la infancia. • Linfoma/Leucemia de células T del adulto. • Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal. • Linfoma de células T asociado a enteropatía. • Linfoma de células T hepatoesplénico. • Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea. • Micosis Fungoide • Síndrome de Sézary • Desórdenes linfoproliferativos de células T CD30 positivo cutáneo primario. • Linfomas de células T gama-delta cutáneo primario. • Linfomas de células T periférico, inclasificable. • Linfoma de células T angioinmunoblástico • Linfoma de células grandes anaplásico, positivo ALK. • Linfoma de células grandes anaplásico, negativo ALK.

ALK- anaplastic lymphoma kinase

Tabla 4. Sistema de Estadificación de los Linfomas No Hodgkin de acuerdo a Ann Arbor.

Cancer Res 1971;31: 1860-61.

ESTADIO	DEFINICION
I	Involucro de una sola región ganglionar o un sólo órgano o sitio extranodal (E).
II	Involucro de 2 ó más regiones ganglionares a un solo lado del diafragma ó involucro de un sitio extranodal y uno o más regiones linfoides a un sólo lado del diafragma(IIE).
III	Involucro de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma el cual puede ser acompañado por involucro localizado de un sitio u órgano extranodal (IIIE) o bazo (IIIS) o ambos (IIIES)
IV	Involucro difuso o diseminado de uno o más órganos extranodales a distancia con o sin involucro de ganglios linfáticos.

- a) En presencia de uno o más síntomas sistémicos (Fiebre mayor 38 C, sudoraciones nocturnas y/o pérdida de peso mayor del 10% en los últimos 6 meses), se agrega B a la clasificación. De no existir ninguno se agrega A.
- b) El bazo de considera nodal.

Sistema Estadificación LNH Gástrico (Lugano/TNM)

Etapa	Sistema Lugano	TNM adaptado	Ann Arbor	Extensión del tumor
I	Solo tracto GI (único o múltiple)	T1 N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	IE IE IE	Mucosa, submucosa Musculares Serosa
II	Extensión abdominal II1 = nodal local II2 = nodal a distancia	T1-3 N1 M0 T1-3 N2 M0	IIE IIE	Perigástricos Regionales distantes
IIIE	Penetra la serosa con involucro de órganos adyacentes o tejidos	T4 N0 M0	IE	Infiltración a estructuras adyacentes
IV	Diseminación extranodal y/o AT nodal supradiafragmática	T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1	IIIE IVE	Adenopatías en ambos lados del diafragma e infiltración a médula ósea y otros sitios extranodales

Tabla 5. Índice Pronóstico Internacional (IPI) en LNH.

Num. Factores de riesgo	Categoría IPI
0-1	Bajo
2	Bajo Intermedio
3	Alto intermedio
4 ó 5	Alto

Un punto por cada una de las variantes siguientes

1. Edad mayor de 60 años
2. ECOG 2 o más
3. Estadio III ó IV (Ann Arbor)
4. Sitios extranodales (Mas de 1)
5. DHL elevada

Tabla 6. Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular. (FLIPI)*Blood. 2004;104:1258-1265.*

No. Factores de riesgo	Escala FLIPI	Sobrevida global 5 años	Sobrevida global 10 años
0 ó 1	Bajo	91%	71%
2	Intermedio	78%	51%
3 ó más.	Alto	53%	36%

Un punto por cada uno de los siguiente factores:

- 1).Hemoglobina menor de 12 gr/dL
- 2).DHL arriba del valor normal
- 3).Estadio III o IV Ann Arbor
- 4), Edad mayor de 60 años
- 5).Mas de 4 sitios nodales

Tabla 7. Criterios de Inicio Tratamiento LNH Folicular (GELF)

CRITERIOS GELF
Involucro de ≥ 3 áreas nodales, cada una con diámetro ≥ 3 cm
Cualquier masa tumoral nodal o extranodal con diámetro ≥ 7 cm
Síntomas B
Esplenomegalia
Derrame pleural o ascitis peritoneal
Citopenias (leucocitos $< 1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 100 \times 10^9/L$)
Leucemia ($> 5.0 \times 10^9/L$ células malignas)
SolaI-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Doxorubicin containing regimen with or without interferon alfa 2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Group d'Etude des Lymphomes Folliculaire 86 trial. <i>J Clin Oncol 1998; 16 (7):2332-8.</i>

Tabla 8. Criterios de Respuesta en Linfoma No Hodgkin

Criterios de Respuesta para estudios Clínicos LNH (Cheson 2007)				
Respuesta	Definición	Adenomegalias	Hígado, Bazo	Médula Ósea
RC	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	a) Avidez a FDG o PET positivo previo tratamiento: cualquier ganglio positivo si PET negativo al diagnóstico. b) PET negativo: regresión a lo normal en la TAC	Desaparición de adenomegalias y esplenomegalia o hepatomegalia	Desaparición infiltración inicial; si morfología indeterminada corroborar por inmunohistoquímica negativa
RP	Regresión de enfermedad medible y No sitios nuevos	≥ 50% disminución en SPD de los 6 sitios más voluminosos de AT dominantes; no aumento de las otras adenomegalias. a) Avidez a FDG o PET positivo previo tratamiento; Uno o más PET + previos en sitio previamente involucrado b) Variable avidéz a FDG o PET Negativo; regresión en TAC	≥ 50% disminución en SPD de ganglios (para un solo ganglio en su diámetro transversal mayor); no aumento en tamaño de bazo e hígado	Irrelevante si fue positiva previo a Tratamiento; se debe especificar el tipo celular.
EE	Falla para lograr RC/RP o EP	a) Avidez a FDG o PET positivo previo tratamiento; PET positivo sitios previos de AT y no sitios nuevos en TAC o PET b) Variable avidéz a FDG o PET Negativo; no cambios en tamaño de lesiones previas en TAC		
Enfermedad en Recaída o EP	Cualquier lesión nueva o incremento ≥ 50% del nadir de los sitios previamente involucrados	Aparición de nuevas lesiones > 1.5cm en cualquier diámetro, ≥ 50% incremento en SPD de más de 1 ganglio, ≥ 50% de incremento en el diámetro mayor de un ganglio previamente identificado >1cm en su diámetro más pequeño Lesiones PET positivas si tiene linfoma con avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento	> 50% incremento del nadir en SPD de cualquier lesión previa	Involucro nuevo o recurrente
Abreviaturas: AT: Actividad tumoral linfoma; RC: Remisión Completa; RP: Remisión Parcial; EE: Enfermedad Estable; EP: Enfermedad Progresiva; FDG: Fluorodeoxiglucosa; PET: Tomografía por emisión de positrones; TAC: Tomografía axial computarizada; SPD: Suma del producto de los diámetros				
Bruce D. Cheson. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-586.				

Tabla 9. Esquemas de Tratamiento con quimioterapia para pacientes con Linfoma No Hodgkin.

CEOP-R				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Rituximab	375mg	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocortisona 100mg DU	1
Ciclofosfamida	750mg	IV	Infusión 1 hora	1
Epirubicina	60-70mg	IV	Infusión mínima 30 min.	1
Vincristina	1.4mg	IV	Bolo (dosis máxima 2mg)	1
Prednisona	100mg total	VO	Con alimentos	1 al 5
Dar ciclos cada 21 días				

Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Día del ciclo
Rituximab	375mg	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocloruro 100mg DU	Se aplica el día 1 de cada esquema si se requiere

CHOP-R				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Rituximab	375 mg	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocloruro 100mg DU	1
Ciclofosfamida	750 mg	IV	Infusión 1 hora	1
Doxorubicina	50 mg	IV	Infusión mínima 30 min.	1
Vincristina	1.4mg	IV	Bolo (dosis máxima 2mg)	1
Prednisona	100mg total	VO	Con alimentos	1 al 5
Dar ciclos cada 21 días o cada 14 días con apoyo FEC-G.				
Coiffier B et al. NEJM 2002;346:235-242; McKelvey EM et al. Cancer, 1976;38:1484-1493				

CHOEP-R				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Rituximab	375mg	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocloruro 100mg DU	1
Ciclofosfamida	750mg	IV	Infusión 1 hora	1
Doxorubicina	50mg	IV	Infusión mínima 30 min.	1
Vincristina	1.4mg	IV	Bolo (dosis máxima 2mg)	1
Etopósido	100mg	IV	Infusión 30-60 min en sol. Salina 0.9% dilución 0.8mg/1ml sol.	1 al 3
Prednisona	100mg total	VO	Con alimentos	1 al 5
Dar ciclos cada 21 días o cada 14 días con apoyo FEC-G				

CNOP				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Ciclofosfamida	750mg	IV	Infusión 1 hora	1
Mitoxantrona	10-12mg	IV	Infusión mínima 30 min.	1
Vincristina	1.4mg	IV	Bolo (dosis máxima 2mg)	1
Prednisona	100mg total	VO	Con alimentos	1 al 5
Dar ciclos cada 21 días				
Pavlovsky S et al. Ann Oncol 1992;3:205-209				

COP o CVP				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Ciclofosfamida	750mg	IV	Infusión 1 hora	1
Vincristina	1.4mg	IV	Bolo (dosis máxima 2mg)	1
Prednisona	100mg total	VO	Con alimentos	1 al 5
Dar ciclos cada 21 días				
Flinn IW et al. Ann Oncol 2000;11:691-695				

RFC				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Rituximab	375mg	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocortisona 100mg DU	1
Fludarabina	40mg	VO	Una sola toma	2, 3, 4
Ciclofosfamida	250mg	IV	Infusión 1 hora	2, 3, 4
Dar ciclos cada 28 días, considerar profilaxis infecciosa				
NCLN 2005				

R-FCM				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Rituximab	375mg	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocortisona 100mg DU	0
Fludarabina	40mg	VO	Una sola toma	1, 2, 3
Ciclofosfamida	200mg	IV	Infusión 4 hora	1, 2, 3
Mitoxantrona	8mg	IV	Infusión 30 minutos	1
Dar ciclos cada 28 días, considerar profilaxis infecciosa				
Blood 2006;108:4003-4008				

FMD				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Fludarabina	40mg	VO	Una sola toma c/24hrs	1 al 3
Mitoxantrona	10-12mg	IV	Infusión 1 hora	1
Dexametasona	40mg total	IV	30 min.	1 al 4
Dar ciclos cada 28 días, considerar profilaxis infecciosa				
McLaughlin P et al. JCO 1996;14:1262-1268				

ESHAP				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Etoposido (VP16)	40mg	IV	En sol. Salina 0.9% dilución 0.4mg/ml. Infusión 30-60 min. c/24hrs.	1 al 4
Metilprednisolona	500mg total	IV	Infusión 30 min. c/24hrs.	1 al 5
Citarabina (Ara-C)	2gr	IV	Dosis única infusión 2hrs	5
Cisplatino	25mg	IV	Infusión 4hrs c/24hrs	1 al 4
Dar ciclos cada 21 a 28 días con apoyo de FEC-G según requerimiento.				
Velasquez WS et al. JCO 1994;12:1169-1176				

DHAP				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Dexametasona	40mg total	IV	Infusión 30 min.	1 al 4
Citarabina (Ara-C)	2gr	IV	Infusión 2hrs c/12hrs (2dosis)	2
Cisplatino	100mg	IV	Infusión 24hrs	1
Dar ciclos cada 21 a 28 días con apoyo de FEC-G según requerimiento.				
Velasquez WS et al. Blood 1988;7:117-122				

MINE				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Mesna	1.33g	IV	En infusión 1hr simultaneo con ifosfamida c/24hrs	1 al 3
Ifosfamida	1.33g	IV	Infusión 1hr c/24hrs	1 al 3
Mitoxantrona	8mg	IV	Dosis única infusión 2hrs	1
Etopósido	65mg	IV	Infusión 1hr c/24hrs	1 al 3
Dar ciclos cada 21 con apoyo de FEC-G según requerimiento.				

FR				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Rituximab	375mg	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocortisona 100mg DU	1
Fludarabina	40mg	VO	Una toma c/24hrs	2 al 5
Dar ciclos cada 21 a 28 días				

ICE				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Etopósido (VP16)	100mg	IV	Infusión 60 min. c/24hrs	1 al 3
Carboplatino	800mg máximo	IV	Infusión 30-60 min. c/24hrs	2
Ifosfamida	5gr	IV	Infusión 24hrs	2
Mesna	5gr	IV	Infusión 24hrs inicia con Ifosfamida	2
Dar ciclos cada 14 días con apoyo de FEC-G según requerimiento.				

DICE				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Dexametasona	40mg total	IV	Bolo	1 a 4
Etopósido (VP16)	100mg	IV	Infusión 60 min. c/24hrs	1 al 3
Carboplatino	800mg máximo	IV	Infusión 30-60 min. c/24hrs	2
Ifosfamida	5gr	IV	Infusión 24hrs	2
Mesna	5gr	IV	Infusión 24hrs inicia con Ifosfamida	2
Dar ciclos cada 14 días con apoyo de FEC-G según requerimiento.				
Velásquez WS et al. Blood 1988;7:117-122				

Esquema CODOX-M				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo uso	Días del ciclo
Rituximab	375	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocortisona 100mg DU	1 y 10 de cada ciclo
Ciclofosfamida	800mg	IV	c/12hrs infusión 3 hrs.	1
Mesna	800mg	IV	Infusión en Y con CFA	1
Citarabina	70mg total	IT	Lenta	2
Ciclofosfamida	200mg	IV	Infusión 30-60min.	2 al 5
Doxorrubicina	40mg	IV	Infusión 30 min.	1
Vincristina	1.5mg,	IV	Dosis única. Bolo Dosis máxima 2mg.	1 y 8 del ciclo
Metotrexate	300mg total	IV	Infusión 1 hora	10
Metotrexate	2700mg total	IV	Infusión 23hrs posterior a dosis previa	10
Ácido Folínico	15mg total	IV	Inicia 36hrs después del inicio de MTX	11
Ácido Folínico	15mg total	IV	Bolo cada 6hrs mínimo 8 dosis	
Metotraxate	12mg total	IT	Bolo lento	15
Ácido Folínico	15mg	IV	A las 24hrs del MTX intratecal	16
FEC-G	300mcg	SC	Inicia el día 13 y continúa hasta la recuperación de neutrófilos o sig. Ciclo.	
*tomar niveles de metotrexate al finalizar la infusión si los niveles son de más 20 micromol/L y los niveles 24 hrs más tarde son de 0.1 microM incrementar ácido folínico a 50mg cada 6 hrs intravenoso.				
NLCN 2005				

Esquema HiperCVAD Fase A				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo uso	Días del ciclo
Ciclofosfamida	300mg	IV	c/12hrs infusión 3 hrs (6 dosis)	1 a 3
Mesna	600mg	IV	c/24hrs. Infusión de 24hrs (3 dosis)	1 a 3 inicia 1h. antes CFA
Dexametasona	40mg total	IV	c/24hrs. Infusión 30 min.	1 a 4 y del 11 al 14
Vincristina	1.4mg,	IV	Dosis única. Bolo Dosis máxima 2mg.	4 y 11 del ciclo
Daunorrubicina	50mg	IV	Dosis única. Infusión 2hrs	4
FEC-G	300mcg	SC	<i>Inicia el día 6 y continúa hasta la recuperación de neutrófilos.</i>	
<i>Aplicar ciclos cada 21 días, en los ciclos 1º, 3º, 5º y 7º del esquema, alternando con la fase B</i>				

Esquema HiperCVAD Fase B				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo uso	Días del ciclo
Metotrexate	200mg.	IV	Dosis única. Infusión 2hrs y seguir con:	1
Metotrexate	800mg.	IV	Dosis única. Infusión 22hr	1*
Acido Folínico	50mg	IV	Dosis única, bolo a las 12hrs de terminar el MTX y seguir:	2
Acido Folínico	15mg total	IV	c/6hrs en bolo (8 dosis)	2 y 3
Citarabina	3gr	IV	c/12hrs en infusión 2hrs (4 dosis)	2 y 3
Prednisolona	Gotas	Oft	<i>1 gota c/4hrs c/ojo los días de citarabina</i>	
FEC-G	300mcg	SC	<i>Inicia el día 6 y continúa hasta la recuperación de neutrófilos</i>	
<i>Aplicar ciclos cada 21 días, en los ciclos 2º, 4º, 6º y 8º del esquema, alternando con la fase A</i>				
<i>*tomar niveles de metotrexate al finalizar la infusión si los niveles son de más 20 micromol/L y los niveles 24 hrs más tarde son de 0.1 microM incrementar ácido folínico a 50mg cada 6 hrs intravenoso.</i>				

Esquema HiperCVAD Profilaxis a SNC	
Metotrexate 12mg Intratecal	<i>Día 2 de cada ciclo fases A y B</i>
Citarabina 100mg Intratecal	<i>Día 7 de cada ciclo fases A y B</i>
Riesgo Alto:	<i>16 dosis intratecales durante todo el esquema</i>
Riesgo Desconocido:	<i>8 dosis intratecales durante todo el esquema</i>
Riesgo Bajo:	<i>4 dosis intratecales durante todo el esquema</i>
<i>Kantarjian et al. Journal Clinical Oncology. 18 (3).2000:547-561</i>	

Esquema HiperCVAD modificado Linfomas del Manto				
Fármaco	Dosis/m² SC	Vía	Modo uso	Días del ciclo
Rituximab	375mg	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocortisona 100mg DU	1
Ciclofosfamida	300mg	IV	c/12hrs infusión 3 hrs. (6 dosis)	1 a 3
Mesna	300mg	IV	c/12hrs infusión 3 hrs. (6 dosis) en Y con CFA	1 a 3
Dexametasona	40mg total	IV	c/24hrs. Infusión 30 min.	1 a 4
Vincristina	1.4mg,	IV	Dosis única. Bolo Dosis máxima 2mg.	3
Doxorrubicina	25mg	IV	Infusión continua	1 y 2
FEC-G	5mcg/kg	SC	<i>Inicia el día 5 c/24hrs hasta neutrófilos > 4,000/mm³.</i>	
<i>Aplicar ciclos cada 28 días por 4-6 ciclos (tratar hasta la RC y posteriormente dar 2 ciclos adicionales hasta un máximo de 6 ciclos)</i>				
<i>Mantenimiento si RC, RC no confirmada o RP con: Rituximab 375mg/m2 semanal x 4 dosis, repetir cada 6 meses por 2 años</i>				
<i>Annals of Oncology 17: 1418–1423, 2006</i>				

Tabla 10. Criterios de toxicidad de la OMS.

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neutrófilos x 10 ⁹ /l	2	1.5 – 1.9	1 – 1.4	0.5 – 0.9	< 0.5
Plaquetas X10 ⁹ /l	>100	75 – 99	50 – 74	25 – 49	< 25
Hemoglobina g/dl	Normal	10	8 – 10	6.5 – 7.9	< 6.5
Colesterol	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
AST/ALT	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Fosfatasa alcalina	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Mucositis oral	No	Eritema	Úlceras	Sólo dieta líquida	Dieta imposible
Vómito	No	Náusea	Vómito ocasional	Precisa tratamiento	Intratable
Diarrea	No	< 2 días	>2 días	Precisa tratamiento	Hemorragia/ Desequilibrio hidroelectrolítico
BUN	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Creatinina	< 1.25*N	1.26 – 2.5*N	2.6 - 5*N	5.1 -10*N	>10*N
Proteinuria g/dl	No	< 0.3	0.3 – 1	> 1	Sd. Nefrótico
Hematuria	No	Microscópica	Macroscópica	Con coágulos	Uropatía obstructiva
Fiebre (°C)	No	< 38	• – 40	>40	Con hipotensión
Alergia	No	Edema	Broncoespasmo	Requiere tratamiento	Anafilaxia
Cutánea	No	Eritema	Vesícula y prurito	úlceras	Necrosis
Pelo	No	Caída mínima	Moderada	Completa	Irreversible
Función cardíaca	No	FC >110x'en reposo	Disminución del FEVI > 20% del valor basal	ICC que responde a tratamiento	Taquicardia ventricular
Conciencia	Normal	Letargia eventual	Letargia <50%/día	Letargia >50%/día	Coma
Neuropatía	No	Parestesia y/o hiporreflexia	Severa	Intolerables y/o alteración motriz	Parálisis
Constipación	No	Mínima	Moderada	Distensión	Íleo paralítico

6.4 Medicamentos

Clave	Fármaco	Presentación	Indicaciones	Vía	Contraindicación, efectos secundarios e interacciones
0104	Paracetamol	Tabletas 500mg	Analgésico y antipirético	VO	Alcohol, anticonvulsivantes, ácido acetilsalicílico, isoniazida, anticoagulantes orales, fenotiazidas
2106	Tramadol	Ámpula 100mg	Analgesia	IV	Tríclicos, Inhibidores de la recaptura de serotonina, antipsicóticos, carbamazepina, warfarina
1243	Metoclopramida	Solución inyectable 10mg/2 ml	Náusea, vómito. Reflujo gastroesofágico. Gastroparesia	IV	Hipersensibilidad al fármaco, perforación, obstrucción o hemorragia del tubo digestivo, feocromocitoma, convulsiones, aumenta toxicidad opiáceos y depresores de SNC, antagonizado por anticolinérgicos.
1242	Metoclopramida	Tabletas 10mg	Náusea, vómito, reflujo gastroesofágico. Gastroparesia	VO	Hipersensibilidad al fármaco, perforación, obstrucción o hemorragia del tubo digestivo, feocromocitoma, convulsiones, aumenta toxicidad opiáceos y depresores de SNC, antagonizado por anticolinérgicos.
2195	Ondasentrón	Tabletas 8mg	Náusea y vómito secundarios a quimioterapia y radioterapia antineoplásica.	VO	No emplear con inductores de citocromo p450, barbitúricos, cabamazepina, fenitoína, aumenta toxicidad de cimetidina, alopurinol y disulfiram.
5428	Ondasentrón	Ámpula 8mg	Náusea y vómito secundarios a quimioterapia y radioterapia antineoplásica.	IV	No emplear con inductores de citocromo p450, barbitúricos, cabamazepina, fenitoína, aumenta toxicidad de cimetidina, alopurinol y disulfiram.
2100	Buprenorfina	Tableta sublingual 0.2mg	Analgesia	VO	Uso cauteloso con depresores del SNC y algunos antidepresivos, se potencia su efecto con las benzodiazepinas, aumenta su efecto con el uso de ketoconazol concomitante. Y antirretrovirales.

4026	Buprenorfina	Solución Inyectable 0.30mg/ml.	Analgesia	IV	Uso cauteloso con depresores del SNC y algunos antidepresivos, se potencia su efecto con las benzodiazepinas, aumenta su efecto con el uso de ketoconazol concomitante. Y antirretrovirales.
1707	Acido Fólnico	Ámpula 9mg (3mg) Tabletas 25mg	Limita toxicidad por Metotrexate.	IV VO	Altas dosis contrarresta efecto antiepiléptico DFH y fenobarbital, y del metotrexate. Aumenta la toxicidad del fluoracilo y requiere cauteloso uso conjunto en cáncer.
2192	Acido Fólnico	Ámpula 50mg.	Tratamiento de rescate en los pacientes que reciben metotrexate.	IV	Altas dosis contrarresta efecto antiepiléptico DFH y fenobarbital y del metotrexate. Aumenta la toxicidad del fluoracilo y requiere cauteloso uso conjunto en cáncer
0473	Prednisona	Tableta 50mg	LLA, LNH, PTI.	VO	Ocasiona retención de sodio, líquidos, hipopotasemia, hipertensión, miopatía, osteoporosis, hiperglucemia, necrosis aséptica cabeza femoral, úlcera péptica, atrofia cutánea, Sx Cushing, etc.
4241	Dexametasona	Ámpula 8mg.	LLA, LNH, PTI	IV	Ocasiona retención de sodio, líquidos, hipopotasemia, hipertensión, miopatía, osteoporosis, hiperglucemia, necrosis aséptica cabeza femoral, úlcera péptica, atrofia cutánea, Sx Cushing, etc.
	Alopurinol	Tabletas 300mg	LLA, LMA, LNH, MM	VO	Disminuye su efecto con el alcohol, inhibe metabolismo de azatioprina y mercaptopurina, aumenta toxicidad de diuréticos tiazidas.
	Prednisolona	Gotas Oftálmicas	LLA, LMA, LNH	Oft	Glaucoma, cataratas, infecciones

Medicamentos de Quimioterapia Utilizados para el Tratamiento de los LNH

Clave	Nombre genérico	Presentación	Indicaciones	Via	Toxicidad
1761	6-Mercaptopurina	Tabletas 50mg	LLA, LMA	VO	Alopecia, hiperpigmentación, anorexia, náuseas, vómito, mielosupresión.
	Carmustina	Ámpula 100mg	LNH	IV	Trombocitopenia, leucopenia, Mielosupresión acumulativa, Náusea y vómito, alteración PFH, daño renal en tx prolongado, Leucemia secundaria.
1753	Ciclofosfamida	Ámpula 500mg.	LLA, LMA, LNH Enfermedad Hodgkin	IV	Mielosupresión, alopecia, náuseas, vómito, cistitis hemorrágica, fibrosis pulmonar.
1775	Citarabina	Ámpula 500mg.	LLA, LMA, LNH	IV/SC IM/IT	Mielosupresión, Náuseas, Vómito, elevación leve transaminasas, ictericia.
	Clorambucilo	Tabletas 2mg	LNH, LLC	VO	Mielosupresión prolongada, náusea y vómito inusual, agitación, confusión, convulsiones y desorientación, amenorrea y/ menopausia posterior a recibirlo. Infertilidad con dosis acumulativa mayor 400mg. Leucemia secundaria.
4228	Daunorubicina	Ámpula 20mg	LLA, LMA	IV	Mucositis, celulitis, necrosis tisular, hiperuricemia, cardiotoxicidad, edema, náuseas, vómito, alopecia, disuria, arritmias, diarrea, miocarditis, pericarditis, reacción alérgica y leucopenia.
	Epirubicina	Ámpula	LNH, Enfermedad Hodgkin	IV	Náuseas, vómito, cardiomiopatía dilatada por dosis acumulada, urticaria, mielosupresión, alopecia, dermatitis, necrosis tisular local, hiperpigmentación.
4230	Etoposido	Ampolleta 100mg.	LLA, LMA, LNH, Enf. Hodgkin	IV	Náusea, vómito, diarrea, anorexia, mucositis, amenorrea, mielosupresión, anafilaxia, hipotensión.
5432	Filgrastim. FEC-G	Ámpula 300mcg	Neutropenia y moviliza CPH para trasplante	IV SC	Fiebre, dolor óseo, fatiga, rash, náusea, vómito.
	Fludarabina	Tableta	LNH, LLC, LLA, LMA	VO	Debilidad, parestesias, arritmias, cefalea, confusión, Sx cerebelar, náusea, vómito, anorexia, estreñimiento, anemia hemolítica, mielosupresión, anafilaxia, fiebre, infecciones.
4432	Ifosfamida	Ampolleta 1 g	LLA, LNH, Enf. Hodgkin	IV	Nefrotoxicidad, Cardiotoxicidad aguda con altas dosis, Encefalopatía limitante de dosis, cistitis hemorrágica.

4229	L-Asparaginasa	Ámpula 10,000 UI	LLA, LNH	IV IM SC	Mielosupresión, náusea y vómito leves, hipersensibilidad, Urticaria, fiebre, rash, shock anafiláctico, elevación enzimas hepáticas, pancreatitis, coagulopatía, proteinuria, e insuficiencia renal. Cefalea, letargia, depresión, confusión.
4433	Mesna	Ámpula 400mg	LLA, LNH, Enfermedad Hodgkin,	IV	Mal sabor de boca, heces blandas, náusea, vómito y diarrea según dosis. Previene cistitis hemorrágica por Ciclofosfamida e ifosfamida
1759	Metotrexate	Tabletas 2.5mg	LLA	VO	Vértigo, cefalea, afasia, convulsiones, urticaria, mucositis, náusea, vómito, enteritis, diarrea, insuficiencia renal, alteración. PFH, mielosupresión, anafilaxia, fiebre, mialgias.
1760	Metotrexate	Ámpula 50mg.	LLA	IT	Vértigo, cefalea, afasia, convulsiones, urticaria, mucositis, náusea, vómito, enteritis, diarrea, insuficiencia renal, alteración PFH, mielosupresión, anafilaxia, fiebre, mialgias.
1776	Metotrexate	Ámpula 500mg.	LLA	IV	Vértigo, cefalea, afasia, convulsiones, urticaria, mucositis, náusea, vómito, enteritis, diarrea, insuficiencia renal, alteración PFH, mielosupresión, anafilaxia, fiebre, mialgias.
2194	Metotrexate	Ámpula 1g	LLA	IV	Vértigo, cefalea, afasia, convulsiones, urticaria, mucositis, náusea, vómito, enteritis, diarrea, insuficiencia renal, alteración PFH, mielosupresión, anafilaxia, fiebre, mialgias.
5433	Rituximab	Ámpula 100mg 500mg	LNH, LLA con marcador celular CD 20 positivo.	IV	Hipotensión o hipertensión, cefalea, diaforesis, náuseas, irritación faríngea, neuritis óptica, diarrea, vómitos, angioedema, artralgias, tos, prurito, enfermedad del suero, vasculitis.
1768	Vincristina	Ámpula 1mg	Enfermedad de Hodgkin. Linfoma no Hodgkin.	IV	Alopecia reversible, rash, rara hipo o hipertensión, neuropatía, estreñimiento, leucopenia, disfunción sensorimotora generalizada. Pueden aumentar plaquetas por estimulación de endoreduplicación megacariocitos.

7. Bibliografía

Abrey LE et al. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. **J Clin Oncol 2005;23:5034-5043.**

Abrey LE, Tracy T, Batchelor A, Ferreri AJ, Gospodarowicz E, Pulczynski EZ, Smith JR, Agnieszka K, Soussain C, DeAngelis LM, Neuwelt EA, O'Neill BP, Eckhard Thiel, Tamara Shenkier, Fransesc Graus, van den Bent M. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. **J Clin Oncol 2005; 23:5034-5043.**

Andrew Wirth. The rationale and role of radiation therapy in the treatment of patients with diffuse large B-Cell lymphoma in the Rituximab era. **Leuk Lymp 2007;48(11):2121-2136.**

Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. **The EBMT Handbook 2008. European School Haematology 2008.**

Batchelor TT. Lymphoma of the Nervous System. Boston, MA. Butterworth-Heinemann, 2004, pp29-41.

Borovecki A, Korac P, Nola M, Ivankovic D et al. Prognostic significance of B-cell differentiation genes encoding proteins in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma Grade 3. **Croat Med J. 2008;49:625-35.**

British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of adult patients with primary CNS lymphoma (PCNSL) and primary intra-ocular lymphoma (PIOL). 2008.

Bryan T, Hennessy BT, Narran EH, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. **Lancet Oncol 2004; 5: 341-53.**

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. **J Clin Oncol 2006; 25:579-586.**

Cheung M, Haynes A, Meyer R, Stevens A, Imrie K et al. Rituximab in lymphoma: A systematic reviews and consensus practice guidelines from Cancer Care Ontario. **Cancer Treat Rev 2007;33:161-176**

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. **N Eng J Med;346:235.**

Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud: **Registro Nacional de Neoplasias Malignas. SS, 2000.**

Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A., Gisselbrecht C et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first

remission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. **Blood** 2005;**105(7):2677-84.**

Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, et al. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. **Cancer** 1996;**77:827-33.**

Ferreri AJ, Reni M, Dell'Oro S, et al. Combined treatment with high-dose methotrexate, vincristine and procarbazine, without intrathecal chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. **Oncology** 2001;**60(2):134-40.**

Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicentre study of treatment of primary CNS lymphoma. **Neurology** 2002; **58: 1513-1520.**

Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. **J Clin Oncol** 2003; **21:266-272.**

Ferreri AJ, Abrey LE et al. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the eighth international conference on malignant lymphoma, Lugano, Switzerland. **Journal of Clinical Oncology** 2003. **21 (12) 2407 – 2414.**

Ferreri AJ, Guerra E, Regazzi M, et al. Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in PCNSLs. **Brit J Cancer** 2004; **90: 353-358.**

Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderón A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, Ferrarese F, Gomez H, Ponzoni M. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. **Neurology** 2002;**58:1513–1520.**

Gleissner B, Kuppersv R, Siebert R, Glass B, Trumper5 L, Dreyling M. Report of a workshop on malignant lymphoma: a review of molecular and clinical risk profiling. *Br j Hematol* 2008;**1-13.**

Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma-Results of a comprehensive meta-analysis. **Cancer Treat Rev** 2007;**33:338-346.**

Greb A, Bohlius J, Chiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in adults. **Cochrane Database of systematic Reviews** 2008 **Issue 4.**

Greenlee RT, Murria T, Bolden S. Cancer Statistics 2000. **Cancer J Clin** 2000;**50:7-10.**

Hainsworth J, Litchy S, Shaffer L, Lackey V, Grimaldi M and Greco A. Maximizing therapeutic Benefit of Rituximab: Maintenance Therapy versus Re-Treatment at Progression in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma—A randomized Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. **J Clin Oncol** 2005;**23(6):1088-1099.**

Hoffman R. Non Hodgkin Lymphoma. *Hematology Basic Principles and Practice.* 2007.

Howard OM, Gribben J, Neuberg D, Grossbard D, Poor Ch, Janicek M, and Shipp MA. Rituximab and CHOP Induction Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma: Molecular Complete Responses Are Not Predictive of Progression-Free Survival. **J Clin Oncol** 2002;20:1288-1294.

Khouri, I.F.; Saliba, R.M.; Okoroji, G.J.; Acholonu, S.A.; Champlin, R.E. Transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission the prognostic value of beta(2)-microglobulin and the tumor score. **Cancer** 2003;98(12): 2630 – 2635.

Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Duhrsens U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Significantly Improves Response and Time to Treatment Failure, But Not Long-Term outcome in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). **J Clin Oncol** 2005;23:1984-1992.

Marshall A. Lichtman. No Hodgkin Lymphoma. En Williams;Hematology. 2007.

McLaughlin P, Hagemeister FB, Romaguera JE, Sarris AH, Pate O, Younes A, Swan F, Keating M, Cabanillas F. Fludarabine, mitoxantrone, and dexametasone : an effective new regimen for indolent lymphoma. **J Clin Oncol** 1996 ;14(4) :1262-8

Michallet AS, Coiffier B. Recent developments in the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. **Blood Reviews** 2009;23:11–23.

Miller T, Spier C, Rimsza L. Diffuse Aggressive Histologies of Non-Hodgkin Lymphoma: Treatment and Biology of Limited Disease. **Semin Hematol** 2006;43:207-212.

Montoto S., López-Guillermo A., Altés A., Perea G., Ferrer a., Camos M., Vilella L., Bosch F., Esteve J., Cervantes F., Bladé J., Nomdedeu B., Campo E., Sierra J., Monserrat E., Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. **Annals of Oncology** 2004;15:1482-1489.

Pamela Seam, Malik E. Juweid and Bruce D. Cheson. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. **Blood** 2007;110:3507-3516.

Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (Min-T) Group. **Lancet Oncol** 2006;7:379-391.

Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, Belch A, Walewski J, Zinzani PL, Mingrone W, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Corrado C, Scheliga A, Loeffl M, et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. **Lancet Oncol** 2008; 9: 435–44.

Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, Belch A, Walewski J, Zinzani PL, Mingrone W, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Corrado C, Scheliga A, Loeffl M, et al. Six versus eight cycles bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in

elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). **Lancet Oncol 2008;9:105-116.**

Rambandi A., Carlotti E., Oldani E., et al. Quantitative PCR of bone marrow BCL2/IgH+ cells at diagnosis predicts treatment response and long-term outcome in follicular non-Hodgkin lymphoma. **Blood 2005;105:3428-3433.**

Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. Review of technology appraisal guidance 37. **NICE feb 2008.**

Rohatiner, W.M. Gregory, B. Peterson, E. Borden, P. Solal-Celigny, A. Hagenbeek, R.I. Fisher, M. Unterhalt, R. Arranz, T. Chisesi, A. Aviles, and T.A. Lister. Meta-Analysis to Evaluate the Role of Interferon in Follicular Lymphoma A.Z.S. **J Clin Oncol 2005; 23:2215-2223.**

Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR Hagemester FB, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. **J Clin Oncol 2005;23(28):7013-23**

Ronald Hoffman, Edward J. Benz Jr., Sanford J Shattil, Bruce Furi, Harvey J. Cohen, Leslie E. Silbertein, Philip McGlave. Hematology Basic Principles and Practice. 7a Edicion Elsevier 2005

Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, Dreyling M, Herold M, Schwarzer G, Hallek M, Engert A. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **The Cochrane Library 2007, Issue 4:1-39.**

Solal Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular Lymphoma international prognostic index. **Blood 2004;104:1258-1265.**

Solène Querellou, Frédéric Valette, Caroline Bodet-Milin, Aurore Oudoux, Thomas Carlier, Jean-Luc Harousseau, Jean-François Chatal, Olivier Couturier. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. **Ann Hematol 2006;85:759-767.**

Steven H, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA. WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. **WHO 4a Ed, 2008.**

Swedlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. **WHO classification 4a Ed. Geneva, 2008.**

Swedlow S., Campo E, Harris N.L.Jaffe E.S., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues IARC Lyon, France 2007.

Swedlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. **WHO classification 4a Ed. Geneva, 2008.**

The EBMT Handbook 5th Edition, Revised Edition, Haematopoietic Stem Cell Transplantation. (ESH).2008.

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. **N Engl J Med 1993; 329:987-994**

Thomas E. Witzig. Current Treatment Approaches for Mantle-Cell Lymphoma. **J Clin Oncol 2006;23:6409-6414.**

Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, Et al. Outcome with the Hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. **Blood 2004;104:1624-1630.**

Van Oers M, Klasa R, Marcus R, Wolf M, Kimby M et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with or without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. **Blood 2006;108:3295-3301.**

Velásquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and desametasone (DHAP). **Blood 1988;7:117-122.**

Velasquez WS, McLaughlin P, S Tucker, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, Romaguera J et al. ESHAP- an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. **J Clin Oncol 1994;12:1169-1176.**

Zutter MM, Korsmeyer SJ. The biology of low grade malignant lymphoma In: **The lymphomas. Canelos GP, Lister TA y Sklar JL (Eds). Saunders. Philadelphia, 1998;PP 337-352.**

8. Agradecimientos

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

NOMBRE	CARGO/ADSCRIPCIÓN
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. Cecilia Esquivel González	Edición División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE (Comisionada UMAE HE CMN La Raza)

9. Comité Académico

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad/ CUMAE
División de Excelencia Clínica
Instituto Mexicano del Seguro Social/ IMSS

Dr. Mario Madrazo Navarro	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María A. Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Sonia P. de Santillana Hernández	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Dr. Gonzalo Esteban Pol Kippes	Comisionado a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador