

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

SEDENA
SECRETARÍA DE
LA DEFENSA NACIONAL

SEMAR
SECRETARÍA DE MARINA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
LINFOMAS DE HODGKIN
EN POBLACIÓN DE 16 AÑOS O MÁS EN
AMBOS SEXOS EN EL SEGUNDO Y
TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-285-16

Avenida Paseo de la Reforma 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06600, México D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC

© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social**, "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

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. El personal de salud que participó en su integración 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 niveles, 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 sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento de Linfomas de Hodgkin en Población de 16 años o más, en Ambos Sexos en el Segundo y Tercer Nivel de Atención** . México: Secretaría de SALud; **17 de marzo de 2016**

Esta guía puede ser descargada de Internet en:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>

CIE-10: C81

GPC: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOMAS DE HODGKIN EN POBLACIÓN DE 16 AÑOS O MÁS EN AMBOS SEXOS EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2015

COORDINACIÓN:

Dr. Carlos Martínez Murillo	Hematología	IMSS	Coordinador de Programas Médicos. Dirección de Prestaciones Médicas	Agrupación Mexicana Estudio de la Hematología
Dra. Adolfina Bergés García	Hematóloga Pediatra	IMSS	Coordinadora de Programas Médicos. Dirección de Prestaciones Médicas	Agrupación Mexicana Estudio de la Hematología

AUTORÍA:

Dr. Humberto Baldemar Castellanos Sinco	Hematología	IMSS	Adscrito HGZ/UMAA No. 48 Bicentenario San Pedro Xalpa, Azcapotzalco, DF	
Dr. César Borjas Gutiérrez	Hematología	IMSS	Adscrito UMAE Hospital Especialidades, CMN Occidente, Guadalajara, Jal.	
Dra. Elena García Ruíz	Hematología	IMSS	Adscrito UMAE Hospital Especialidades CMN La Raza. D.F	
Dr. Gregorio Ignacio Ibarra	Hematología	IMSS	Adscrito UMAE Hospital de Oncología. CMN S XXI. D.F	Agrupación Mexicana Estudio de la Hematología
Dra. Cristal Medina Pérez	Hematología	IMSS	Adscrita HGZ/UMF No 8. D.F	
Dra. Aline Ramirez Alvarado	Hematología	Práctica Privada		
Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel	Hematología	SSA	Adscrito Hospital General de México	Agrupación Mexicana Estudio de la Hematología

VALIDACIÓN:

Protocolo de Búsqueda				
Dra. Martha Patricia Oropeza	Hematología	IMSS	Adscrita HGZ/UMF No 8. D.F	Agrupación Mexicana Estudio de la Hematología
Guía de Práctica Clínica				
Dr. Oscar del Angel Guevara	Hematología	SSA	Jefe de División Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. HRSE-Cd. Victoria, Tam.	Agrupación Mexicana Estudio de la Hematología Academia

ÍNDICE

1.	Clasificación	5
2.	Preguntas a Responder	6
3.	Aspectos Generales	7
3.1.	Justificación.....	7
3.2.	Objetivo.....	8
3.3.	Definición.....	9
4.	Evidencias y Recomendaciones	10
4.1.	Factores de Riesgo	11
4.2.	Como se Clasifica Linfoma de Hodgkin	12
4.3.	Como se Diagnostica Linfoma de Hodgkin.....	15
4.3.1.	<i>Pruebas Diagnósticas por Histopatología</i>	<i>15</i>
4.4.	Como se Diagnostica Linfoma de Hodgkin.....	19
4.4.1.	<i>Pruebas Diagnósticas por Laboratorio y Gabinete.....</i>	<i>19</i>
4.5.	Prognóstico	20
4.6.	Tratamiento	22
4.6.1.	<i>Tratamiento linfoma de Hodgkin inicial de buen pronóstico.....</i>	<i>22</i>
4.6.2.	<i>Tratamiento para linfoma de Hodgkin avanzado (Estadíos III y IV)</i>	<i>24</i>
4.6.3.	<i>Tratamiento para linfoma de Hodgkin refractario o en recaída.....</i>	<i>26</i>
4.6.4.	<i>Tratamiento Linfoma Hodgkin en Paciente con VIH/SIDA.....</i>	<i>30</i>
4.7.	Respuesta al Tratamiento.....	31
4.8.	Seguimiento	33
4.9.	Criterios de Referencia y Contrareferencia	34
4.9.1.	<i>Criterios de Referencia al Segundo Nivel</i>	<i>34</i>
4.9.2.	<i>Criterios de Referencia al tercer nivel de atención.....</i>	<i>35</i>
4.9.3.	<i>Criterios de Contra-Referencia.....</i>	<i>35</i>
5.	Anexos	36
5.1.	Protocolo de Búsqueda	36
5.1.1.	<i>Estrategia de búsqueda</i>	<i>36</i>
5.1.1.1.	<i>Primera Etapa.....</i>	<i>36</i>
5.2.	Escalas de Gradación	38
5.3.	Cuadros o figuras.....	40
5.4.	Diagramas de Flujo.....	50
5.5.	Listado de Recursos	53
5.5.1.	<i>Tabla de Medicamentos.....</i>	<i>53</i>
5.6.	Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica....	64
6.	Glosario.....	65
7.	Bibliografía.....	66
8.	Agradecimientos	71
9.	Comité Académico	72
10.	Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador	73
11.	Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica	74

1. CLASIFICACIÓN

CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-285-16

Profesionales de la salud	Especialistas en Hematología 1.20 http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/ANEXOS_METODOLOGIA_GPC.pdf >.
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: C81
Categoría de GPC	Segundo y tercer nivel de atención.
Usuarios potenciales	Médicos especialistas 4.12, enfermería especializada 4.6.
Tipo de organización desarrolladora	Código de Organización gubernamental: Instituto Mexicano del Seguro Social (6.6), UMAE Hospital Especialidades, Centro Médico La Raza, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico SXXI, UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional SXXI. entidades federativas y hospitales que participan.
Población blanco	Pacientes ≥ 16 años, (7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 7.10), ambos sexos.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Solo Gobierno Federal e Institución desarrollador: Instituto Mexicano del Seguro Social (6.6),
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9MC: <Código del anexo de intervenciones en salud de la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena versión>. <Intervención>.
Impacto esperado en salud	Conocer factores de riesgo para orientar a sospecha diagnóstico temprano y referencia oportuna Confirmación diagnóstica temprana Tratamiento específico de acuerdo al riesgo Mejorar tasas de respuesta, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Mejora de la calidad de vida del paciente Uso eficiente de los recursos (disminución en el número de consultas, uso adecuado de estudios de laboratorio y gabinete.
Metodología¹	Adopción o elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
Método de integración	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 53. Guías seleccionadas: 9. Revisiones sistemáticas: 1. Ensayos clínicos aleatorizados: 10 Ensayos clínicos no aleatorizados: 5 Estudios observacionales: 7 Descriptivos: 2 Revisiones: 18 Opinión experto: 1
Método de validación	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social. Validación de la guía: Secretaría de Salud.
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	IMSS-285-16
Actualización	Fecha de publicación: 17 de marzo de 2016 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.

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía se puede contactar al CENETEC-Salud a través de su portal <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para linfoma de Hodgkin (LH)?
2. ¿Cómo se diagnostica el LH?
3. ¿Cómo se clasifica el LH?
4. ¿Cómo se estratifica el LH?
5. ¿Cuáles son los factores pronósticos para LH?
6. ¿Cuáles son los esquemas de tratamiento en LH de buen pronóstico?
7. ¿Cuál es el tratamiento para LH refractario o en recaída?
8. ¿Cuál es el seguimiento del paciente en remisión completa?
9. ¿Cuáles son los criterios de referencia y contra referencia?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1. Justificación

Los linfomas Hodgkin (LH) son enfermedades malignas que exhiben las siguientes características: 1) frecuentemente crecen a nivel ganglionar, preferentemente en la región cervical, 2) con predominio en adultos jóvenes, 3) los tejidos neoplásicos contienen escasas células tumorales dispersas mono y multinucleadas (llamadas células de Hodgkin y Reed Sternberg, respectivamente) dentro de un conjunto de células inflamatorias no neoplásicas y accesorias, 4) las células tumorales se encuentran rodeadas de rosetas de linfocitos T (Swerdlow SH, 2008).

El reconocimiento de esta enfermedad se dio desde la primera mitad del siglo XIX por Thomas Hodgkin y Samuel Wilks (quien le dio el nombre de enfermedad de Hodgkin). Debido a que se reconoce que la célula de Reed-Sternberg es de origen linfoide (predominantemente B), ahora se prefiere el término de linfoma de Hodgkin sobre el de enfermedad de Hodgkin. Los estudios biológicos y clínicos de los últimos 30 años han documentado que los linfomas Hodgkin comprenden dos entidades patológicas diferentes:

Linfoma Hodgkin de predominio linfocítico nodular

Linfoma de Hodgkin clásico, con 4 subtipos: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocitaria. (Swerdlow SH, 2008; Sasse S, 2007)

Estas dos entidades difieren en sus características clínicas, comportamiento, composición del medio celular que rodea a las células neoplásicas, morfología de las mismas e inmunofenotipo. A su vez, los subtipos de LH clásico difieren en los sitios de infiltración, manifestaciones clínicas, patrón de crecimiento, presencia de fibrosis, composición del medio celular periférico, número y grado de atipias de las células tumorales, frecuencia de infección por el virus Epstein Barr (VEB). El inmunofenotipo es el mismo para los cuatro subtipos (Swerdlow SH, 2008).

La estadificación de la enfermedad se realiza en base a la versión modificada en Cotswolds de la clasificación de Ann Arbor (Engert A, 2008).

El LH corresponde a una sexta parte de todos los linfomas (Sasse S, 2007). De acuerdo a Globocan 2008, a nivel mundial se presentaron 67, 887 casos nuevos de LH con una tasa de 1% para población general, 1.2 en hombres y 0.8 en mujeres. En nuestro país en base al mismo registro, se diagnosticaron 1057 casos con una tasa de 1.2%. Las tasas correspondientes son: en hombres 1.1% (576 casos) y 0.9% (481 casos) para mujeres (Ferlay J, 2010).

Esta patología es más frecuente en la raza blanca, en países desarrollados y en medios socioeconómicos altos y el subtipo dominante es esclerosis nodular (Campo E, 2011). En los países menos desarrollados, si bien es menos frecuente, afecta en mayor grado a niños y los subtipos de LH clásico predominantes son celularidad mixta y depleción linfocitaria (Campo E, 2011).

Tomando en cuenta los dos grandes grupos en los que se divide el linfoma de Hodgkin, el tipo clásico corresponde al 95%, el cual a su vez se clasifica en subtipos, con una frecuencia de cada uno de ellos: esclerosis nodular, en Europa y Estados Unidos representa el 70% de los casos, celularidad mixta comprende 20 a 25% (más frecuente en infectados por VIH y en países subdesarrollados), rico en linfocitos 5% y depleción linfocitaria es el más raro, con < 1% de los afectados. (Swerdlow SH, 2008).

3.2. Objetivo

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento Linfomas de Hodgkin en Población \geq de 16 años. Ambos Sexos, en Segundo y Tercer Nivel** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **segundo y tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- Describir la clasificación y los factores de riesgo del linfoma Hodgkin.
- Determinar los elementos que sirven para diagnosticar la enfermedad
- Establecer el tratamiento de primera línea y de recaída

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3. Definición

El linfoma de Hodgkin es un padecimiento maligno que se origina en los linfocitos B maduros localizados en el centro germinal de los ganglios linfáticos. Se caracteriza por incremento de tamaño de ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos. Las células de Reed-Sternberg, de Hodgkin y la variedad linfocítica y/o histiocítica (células L y H) son las que caracterizan esta patología. Su etiología muestra una relación directa con el VEB, lo que contribuye al incremento en la tasa de proliferación celular y disminución de la apoptosis (Swerdlow SH, 2008).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): **NICE**.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia




Recomendación



Punto de buena práctica



En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del/la primer(a) autor(a) y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	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.	la Shekelle <i>Matheson S, 2007</i>




4.1. Factores de Riesgo







EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Se ha encontrado relación entre la infección por el VEB y el LH en base a la detección de la expresión de diversas proteínas virales en las células de Reed-Sternberg (RS), en 50% de los casos se detectan fragmentos genómicos VEB	3 NICE <i>Raemaekers JM, 2008</i> <i>Ambinder RF, 2007</i>
E	El VEB puede evitar la apoptosis de los linfocitos B por medio de la proteína latente de membrana (LMP2A)	2++ NICE <i>Mancao C, 2007.</i>
E	El DNA del VEB asociado a las células RS se ha demostrado que es monoclonal, estableciendo que la infección precede al desarrollo del linfoma	3 NICE <i>Raemaekers JM, 2008</i>
E	Los LH en la infancia y en adultos mayores se asocian con mayor frecuencia a infección por VEB	3 NICE <i>Ambinder RF, 2007</i>
E	El riesgo relativo de LH en personas VEB positivo es cuatro veces mayor que en los negativos. El tiempo medio de latencia es de 4.1 años	2+ NICE <i>Hjalgrim H, 2003</i>
R	Se recomienda considerar que tienen una alta posibilidad de cursar LH, aquellos pacientes que presentan adenomegalias y el antecedente epidemiológico de infecciones por VEB, principalmente niños y adultos mayores	C NICE <i>Hjalgrim H, 2003</i> D NICE <i>Ambinder RF, 2007</i>
E	El riesgo relativo de padecer LH es ocho veces mayor en pacientes con VIH/SIDA. En general presentan buenas cuentas de CD4 y Se asocian frecuentemente con positividad a VEB. Se caracterizan por presentar estadios clínicos avanzados al momento del diagnóstico, localización en sitios poco habituales y mal pronóstico	3 NICE <i>Grogg KL, 2007</i> <i>Carbone A, 2009</i>
R	Se recomienda considerar la presencia de adenomegalias, en enfermos con VIH/SIDA, como alta probabilidad de LH (independientemente de la asociación propia con linfomas no Hodgkin).	D NICE <i>Grogg KL, 2007</i> <i>Carbone A, 2009</i>

E	Se ha documentado incremento de la incidencia de LH en receptores de trasplante de células tallo hematopoyéticas (TCTH)	3 NICE <i>Raemaekers J, 2008</i>
R	La aparición de adenomegalias en postrasplantados de médula ósea obliga al médico a considerar entre los diagnósticos diferenciales al LH	D NICE <i>Raemaekers J, 2008</i>
E	La susceptibilidad genética es un factor importante: hay un incremento del riesgo relativo 99 veces más en gemelos idénticos y de siete veces más en los parientes en primer grado de adultos jóvenes enfermos	2+ NICE <i>Chang ET, 2005 Goldin LR, 2009</i>
R	En gemelos idénticos se recomienda, que si uno sufre LH, dar seguimiento estrecho al otro gemelo. De la misma forma a familiares en primer grado de adultos jóvenes con la patología	C NICE <i>Chang ET, 2005 Goldin LR, 2009</i>

4.2. Como se Clasifica Linfoma de Hodgkin

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	El LH se clasifica en base a su características histológicas y biológicas en 2 entidades: Linfoma Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN) y Linfoma Hodgkin Clásico (LHC)	3 NICE <i>Campo E, 2011 Piccaluga PP, 2011</i>
E	Hay cuatro subtipos de la variedad clásica: <ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis nodular • Celularidad mixta • Rico en linfocitos • Depleción linfocitaria • No clasificado 	3 NICE <i>Campo E, 2011 Piccaluga PP, 2011</i>
E	El LHPLN es una neoplasia de células B monoclonales, caracterizada por proliferación nodular o nodular-difusa de células neoplásicas de gran tamaño, dispersas como células en palomita de maíz o células de predominio linfocítico (PL) o células linfocíticas y/o histiocíticas (L y H). Representa el 5% de los LH. Tiene predominio en hombres de 30 a 50 años. Infiltra ganglios de cuello, axilas y región inguinal. La mayor parte de las veces se presenta como una adenopatía periférica localizada.	3 NICE <i>Campo E, 2011 Piccaluga PP, 2011</i>

	<p>Hasta 25% de los enfermos se presentan con enfermedad avanzada. En cuanto al pronóstico, su desarrollo es lento, con recaídas frecuentes, responde bien al tratamiento y la sobrevida es buena. En 3% a 5% de casos hay evolución a LNH de células grandes</p>	<p>3 NICE <i>Campo E, 2011 Piccaluga PP, 2011</i></p>
	<p>Linfoma Hodgkin Clásico Esclerosis nodular (LHCEN): presenta bandas de colágena que rodean al menos un nódulo y células de Hodgkin y Reed-Sternberg con morfología lacunar. En EUA y Europa es el 70% de los LH. Es más frecuente en países desarrollados, en estratos socioeconómicos altos. No hay predominio de género, la edad promedio es de 15 a 34 años. En el 80% de los casos hay componente mediastinal, enfermedad voluminosa en 54%, infiltración esplénica y pulmonar en 5%, médula ósea en 3% y del hígado en 2%. El estadio clínico más frecuente es el II, y se presentan síntomas B en el 40% de casos.</p>	<p>3 NICE <i>Campo E, 2011 Piccaluga PP, 2011</i></p>
	<p>El Linfoma Hodgkin Clásico Celularidad Mixta (LHCCM) se caracteriza por células Reed Sternberg dispersas en un medio difuso o vagamente nodular compuesto de células inflamatorias sin fibrosis esclerosante nodular. Comprende 10 a 25% de todos los LH. Más frecuente en enfermos con VIH/SIDA y en países en desarrollo. No hay distribución bimodal, la edad media de presentación es de 38 años y 70% de los afectados son hombres. Infiltra ganglios periféricos, habitualmente no hay componente mediastinal; en 30% de los casos hay esplenomegalia. Frecuentemente se encuentran síntomas B.</p>	<p>3 NICE <i>Campo E, 2011 Piccaluga PP, 2011</i></p>
	<p>El Linfoma Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos (LHCRL) presenta células de Hodgkin y de Reed-Sternberg dispersas en un medio nodular y a veces difuso constituido de linfocitos pequeños, sin neutrófilos, ni eosinófilos. Corresponde el 5% de LH. Los pacientes son en su mayoría hombres (70%) con mayor incidencia entre los 30 y 50 años de edad. Los sitios de infiltración corresponden a los ganglios linfáticos periféricos. Es raro que exista componente mediastinal o enfermedad voluminosa. La mayor parte de enfermos se presenta con estadios clínicos I o II. Los síntomas B son raros. Hasta 25% de enfermos se presentan con enfermedad avanzada.</p>	<p>3 NICE <i>Campo E, 2011 Piccaluga PP, 2011</i></p>






	<p>El Linfoma Hodgkin Clásico con Depleción Linfocitaria (LHDL) presenta abundantes células de Hodgkin y de Reed-Sternberg en un medio difuso con escasos linfocitos no neoplásicos. Corresponde al subtipo más raro (<1%), 60 a 75% de los enfermos son hombres y la edad promedio es de 30 a 37 años. Se asocia frecuentemente a infectados por VIH/SIDA y con individuos de países en desarrollo. Tiene predilección por ganglios retroperitoneales, órganos abdominales y médula ósea. Se presenta habitualmente como enfermedad avanzada (estadios III y IV) y con más síntomas B.</p>	<p>3 NICE <i>Campo E, 2011 Piccaluga PP, 2011</i></p>
	<p>Se recomienda clasificar LH en base a su características histológicas y biológicas en 2 entidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN) • Linfoma Hodgkin Clásico (LHC) <p>Cuadro 1</p>	<p>D NICE <i>Campo E, 2011 Piccaluga PP, 2011</i></p>
	<p>El LH en base a la clasificación Ann Arbor modificada en Costwolds se estadifica en 4 estadios clínicos diferentes:</p> <p>Cuadro 2</p>	<p>2++ NICE <i>Engert A, 2008</i></p>
	<p>La clasificación previa se complementa con:</p> <p>A. Sin síntomas sistémicos</p> <p>B. Con síntomas sistémicos (fiebre > 38°, diaforesis, pérdida de peso de > 10% en los últimos 6 meses)</p> <p>X Enfermedad voluminosa. Ganglio > 10 cm en el diámetro máximo o tumor mediastinal > de una tercera parte del diámetro interno del tórax en la radiografía, medido entre T5/T6.</p>	<p>2++ NICE <i>Engert A, 2008</i></p>
	<p>Se recomienda estadificar al LH en base a la clasificación Ann Arbor modificada en Costwolds.</p> <p>Cuadro 2</p>	<p>B NICE <i>Engert A, 2008</i></p>
	<p>La presentación clínica y síntomas son similares en la presentación no clásica y clásica, con variaciones de acuerdo a cada subtipo.</p> <p>Más del 60% de los casos se presentan con adenomegalias localizadas en región cervical. Otras localizaciones son axilar, inguinal, mediastinal, mesentérica, esplénica y otras periféricas. Acompañado o no de síntomas B: fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna y profusa, prurito.</p>	<p>2 NICE <i>Shimabukoro-Vornhagen A, 2005</i></p> <p>NICE <i>Engert A, 2008</i></p>






E	De acuerdo a la OMS cuando hay sospecha de malignidad linfoide es necesario realizar diagnóstico histopatológico con biopsia por escisión del ganglio linfático para ofrecer muestras de material suficiente para congelamiento en fresco y fijación con formaleína.	3 NICE <i>Eichenauer D, 2011</i>
R	Se recomienda sospechar malignidad linfoide en presencia de adenomegalias cervical, axilar, inguinal, mediastinal, mesentérica, esplénica y otras periféricas; con o sin síntomas B: (fiebre, pérdida de peso, diaforesis, prurito) y confirmarlo con biopsia por escisión del ganglio linfático	D NICE <i>Eichenauer D, 2011</i> <i>Engert A, 2008</i>





4.3. Como se Diagnostica Linfoma de Hodgkin

4.3.1. Pruebas Diagnósticas por Histopatología

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E El LH es una neoplasia de linfocitos monoclonales predominantemente B y células multinucleadas de Reed-Sternberg con un patrón de proliferación difuso o nodular, con imagen de cielo estrellado, por la presencia de células en palomitas de maíz (células de Reed-Sternberg).	3 NICE <i>Campo E, 2011</i> <i>Piccaluga PP, 2011</i>
E LHNPL: representa el 5% de los casos. El nódulo está total o parcialmente infiltrado por linfocitos pequeños y maduros, histiocitos, histiocitos epidermoides y células linfoides intermedias, con un patrón nodular o nodular-difuso. Hay células secundarias con núcleo grande hendido y/o multilobulado y escaso citoplasma (células en palomita de maíz). Múltiples nucléolos pequeños, basofílicos, clásico de las células de RS	3 NICE <i>Campo E, 2011</i> <i>Piccaluga PP, 2011</i>
E Inmunofenotipo: CD20, CD79a, CD75, BCL-6 y CD45 son positivos en casi todos los casos. Cadena J en la mayoría y el (antígeno de membrana epitelial) EMA en más del 50% de los casos. Frecuentemente hay expresión de OCT-2, BOB.1 y AID. Casi siempre son negativas a CD15, CD30 y VEB	3 NICE <i>Campo E, 2011</i> <i>Piccaluga PP, 2011</i>
E En la genética las células predominantemente linfoides tienen un rearrreglo de clonalidad para el gen de inmunoglobulina. La translocación IgH-BCL6 se identifica en el 20% y los rearrreglos de BCL-6 en el 48% de los NLPHL. Las hipermutaciones aberrantes se encuentran el 80% en PAX5, PIM1, RhoH/TTF y MYC	3 NICE <i>Swerdlow S, 2008</i>

	<p>LHC: representa el 95% de los casos. Está compuesto por un patrón de células mononucleares de Hodgkin y multinucleadas de Reed-Sternberg dentro de un patrón de linfocitos pequeños, no neoplásicos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos, y células plasmáticas; todo esto como un infiltrado reactivo. Al diagnóstico, se han aislado de líneas celulares la sobreexpresión de p53 y mutaciones de TP53. Aunque es poco frecuente, los pacientes pueden presentar aneuploidias e hiperdiploidias. La t (14;18) puede ocurrir en LHC (aproximadamente 17%), así como en el linfoma folicular</p>	<p>3 NICE <i>Swerdlow S, 2008</i></p> <p>NICE <i>Martin-Subero JI, 2006</i></p>
	<p>Inmunofenotipo: las células HRS expresan CD30 en casi todos los casos y CD15 en la mayoría (75-80%). Son negativas para CD45, cadena J, CD75 y marcadores específicos para macrófagos (epítome PG-M1 de la molécula CD68), pero de intensidad variable y usualmente en pocas células neoplásicas. La naturaleza B de las células HRS se demuestra en el 95% de los casos por la expresión de CD20 (30-40 %) y la proteína activadora específica de células B PAX5/BSAP (intensidad menor que las células reactivas).</p>	<p>3 NICE <i>Swerdlow S, 2008</i></p>
	<p>Otros marcadores de ayuda en el diagnóstico diferencial son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El factor de transcripción específico del plasma celular, IRF4/MUM1, es consistentemente positivo en células HRS usualmente con alta intensidad. • La molécula de adhesión asociada al plasma celular CD138 consistentemente está ausente. • La expresión del EMA es rara y usualmente débil cuando está presente. <p>La mayoría de las células HRS expresan el antígeno nuclear asociado a proliferación Ki67</p>	<p>3 NICE <i>Swerdlow S, 2008</i> <i>Mani H, 2009</i></p>
	<p>LHCEN caracterizado por bandas de colágeno, que rodean al menos un nódulo con la presencia de células de Hodgkin y Reed-Sternberg de morfología lacunar, dichos espacios son pobres en fibroblastos. La fibrosis está asociada a la cápsula del nódulo. Este linfoma contiene un número variable de células de Hodgkin Reed-Sternberg (HRS), linfocitos pequeños y otras células no neoplásicas.</p>	<p>3 NICE <i>Swerdlow S, 2008</i> <i>Mani H, 2009</i></p>
	<p>Histología: en el tejido fijado con formalina el citoplasma de las células HRS muestra una retracción de la membrana citoplásmica; dando la apariencia de estar situadas en una zona lacunar, por lo que reciben el nombre de células lacunares (CL). Cuando hay agregados lacunares, se asocia a necrosis y reacción histiocítica. Cuando hay agregados muy prominentes se usa el término de “variante sincitial”.</p>	<p>3 NICE <i>Swerdlow S, 2008</i> <i>Mani H, 2009</i> <i>Campo E, 2011</i> <i>Piccaluga PP, 2011</i></p>

	<p>Inmunofenotipo: un clásico, asociado al VEB identificado en un 10-40%. Las células son positivas a CD30 en casi todos los casos y a CD15 en el 75% a 85%. CD30 y CD15 son positivos con un patrón de membrana y en al área de Golgi. PAX5/BSAP e IRF4/MUM1 son consistentemente positivos en las células neoplásicas. Generalmente hay negatividad a CD45, CD75 y cadena J. Es poco frecuente la positividad a CD20, CD79a, OCT-2, BOB.1 y EMA. En 10 a 40% de casos hay expresión de EBER y LMP1. Es el LH clásico de mejor pronóstico.</p> <p>Molecular: Los marcadores comentados en LHC.</p>	<p>3 NICE Swerdlow S, 2008 Mani H, 2009 Campo E, 2011 Piccaluga PP, 2011</p>
	<p>LHCCM: su presentación es en promedio a los 38 años, predomina en hombres (70%), asociada a HIV, se presenta con síntomas B. Infiltra bazo (30%), MO 10%, hígado 3%, otros órganos 1-3%. De mejor pronóstico que el LH con depleción linfocitaria, pero no como el LH esclerosis nodular</p>	<p>3 NICE Swerdlow S, 2008 Campo E, 2011 Piccaluga P, 2011</p>
	<p>Histología: la arquitectura del nódulo ganglionar es alterada por un patrón de crecimiento interfolicular. Puede haber fibrosis intersticial pero la cápsula del nódulo no está involucrada, Las células del fondo son una mezcla de subtipos que tienen una variabilidad amplia de eosinófilos, neutrófilos, histiocitos, y células plasmáticas. Los histiocitos pueden mostrar acentuadas características epiteliodes particularmente en casos asociados a virus de Epstein-Barr y pueden formar granulomas o nichos parecidos a granulomas.</p>	<p>3 NICE Swerdlow S, 2008 Campo E, 2011 Piccaluga P, 2011</p>
	<p>Inmunofenotipo: clásico, asociado a VEB identificado en un 70%. Las células son positivas a CD30 en casi todos los casos y a CD15 en el 75% a 85%. CD30 y CD15 son positivos con un patrón de membrana, en al área de Golgi. PAX5/BSAP e IRF4/MUM1 son positivos en las células neoplásicas. Generalmente negativos a CD45, CD75 y cadena J. Es poco frecuente que CD20, CD79a, OCT-2, BOB1 sean positivos. En 75% de casos hay expresión de EBER y LMP1.</p>	<p>3 NICE Swerdlow S, 2008 Campo E, 2011 Piccaluga P, 2011</p>
	<p>LHCRL: ocupa el 5% de todos los LH, predomina en hombres (70%), entre los 15-34 años. Histológicamente hay dos patrones de crecimiento.- un patrón nodular común y un patrón difuso (menos frecuente). El pronóstico es similar al del LH de predominio linfocítico nodular, pero con menor tendencia a las recaídas</p>	<p>3 NICE Swerdlow S, 2008 Campo E, 2011 Piccaluga P, 2011</p>




	<p>Histología: el patrón nodular, se circunscribe al tejido involucrado, por lo que la zona T es atenuada. Los nódulos están compuestos de linfocitos pequeños, que bordean los centros germinales.</p> <p>Las células de Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) están localizadas dentro de los nódulos fuera del centro germinal. Una proporción de las células HRS se asemejan a las células linfoides (LP) y a las células lacunares. Estos casos pueden ser confundidos con LH no clásico, sin embargo hay presencia de eosinófilos y neutrófilos dentro de los nódulos y están confinados a las zonas interfoliculares.</p> <p>Pueden haber bandas de fibrosis rodeando los nódulos y células HRS dentro de zonas ricas en células</p>	<p>3 NICE <i>Swerdlow S, 2008</i> <i>Campo E, 2011</i> <i>Piccaluga P, 2011</i></p>
	<p>Inmunofenotipo las células son positivas a CD30 en casi todos los casos y a CD15 de un 75% a 85%. CD30 y CD15 son positivos con un patrón de membrana en área de Golgi. PAX5/BSAP e IRF4/MUM1 son positivos en las células neoplásicas. Generalmente son negativos a CD45, CD75 y cadena J. Poco frecuente son positivos a CD20, CD79a, OCT-2, BOB.1. La expresión de EBER y LMP1 es intermedia entre los subtipos esclerosis nodular y celularidad mixta. Las células tumorales son CD30+, CD15+/-, CD20-/+, CD75-, cadena J. Los linfocitos pequeños del fondo o contorno tienen características de células del manto. (IgM+D+). Puede haber expresión de antígeno de EBV, LMP1 variable T Genética: Similar a EHC.</p>	<p>3 NICE <i>Swerdlow S, 2008</i> <i>Campo E, 2011</i> <i>Piccaluga P, 2011</i></p>
	<p>LHCDL: es el subtipo menos frecuente, la mayoría de los pacientes son hombres (60-75%), presentación entre los 30 a 37 años, frecuentemente asociado a infección por VIH. Es el LH más agresivo y cuando se asocia a VIH el pronóstico es pobre.</p>	<p>3 NICE <i>Swerdlow S, 2008</i> <i>Mani H, 2009.</i></p>
	<p>Histología: en esta variedad hay un predominio de células de Reed-Sternberg en relación a los linfocitos del fondo celular acompañante. Se asemeja a la estructura del LHCCM pero con un predominio de células características de LH RS. En algunos casos el predominio de células LH RS pleomórficas, dan una apariencia sarcomatosa. El diagnóstico diferencial es con LNH anaplásico de células grandes. El otro patrón está caracterizado por fibrosis difusa, con o sin proliferación de fibroblastos con escasas células HRS.</p>	<p>3 NICE <i>Swerdlow S, 2008</i> <i>Mani H, 2009</i> <i>Campo E, 2011</i> <i>Piccaluga P, 2011</i></p>

	<p>Inmunofenotipo: las células son positivas a CD30 en casi todos los casos y a CD15 en el 75% a 85%. CD30 y CD15 son positivos con un patrón de membrana y en al área de Golgi. PAX5/BSAP e IRF4/MUM1 son positivos en las células neoplásicas. Negativas a CD45, CD75 y cadena J. Es poco frecuente la positividad a CD20, CD79a, OCT-2, BOB.1. Es frecuente la expresión de EBER y LMP1, sobre todo en infectados por VIH/SIDA hay que determinar infección VEB. Realizar expresión de CD30//PAX5 para el diagnóstico diferencial con LNH</p>	<p>3 NICE <i>Campo E, 2011 Piccaluga P, 2011</i></p>
	<p>Realizar el diagnóstico histológico en base a los hallazgos de histopatología e inmunofenotipo. Paciente en quien se sospecha LH, descartar infección por VIH, principalmente en los subtipos celularidad mixta y depleción linfoide. No se recomienda realizar estudios genéticos. Sólo bajo protocolo</p>	<p>D NICE <i>Swerdlow S 2008 Mani H, 2009. Campo E, 2011 Piccaluga P, 2011</i></p>


4.4. Como se Diagnostica Linfoma de Hodgkin






4.4.1. Pruebas Diagnósticas por Laboratorio y Gabinete

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO	
	<p>De acuerdo a la CNCCN como parte del protocolo de estudio es necesario realizar, al momento del diagnóstico histopatológico y antes de iniciar tratamiento: citometría hemática (CH), velocidad de sedimentación globular (VSG), deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, nitrógeno ureico (BUN), creatinina, radiografía tórax, tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, PET-CT, aspirado de médula ósea y biopsia de hueso. Elisa para VIH. Evaluación por cardiología para pruebas de fracción de eyección. A la mujer en etapa reproductiva prueba de embarazo,</p>	<p>3 NICE <i>Hoppe R, 2011</i></p>
	<p>Para identificar si el paciente tiene riesgo de presentar complicaciones a corto o largo plazo, es necesario realizar pruebas de función cardiaca y pulmonar, antes de iniciar tratamiento. En paciente con involucro de cuello y cabeza es necesario valoración por especialista de oído, nariz y garganta. Como la quimioterapia y radioterapia potencialmente pueden causar infertilidad es necesario ofrecer a pacientes jóvenes la posibilidad de criopreservar semen o tejido ovarico, según género</p>	<p>3 NICE <i>Engert A, 2010</i></p>

	<p>Se recomienda realizar al momento del diagnóstico histopatológico y antes de iniciar tratamiento: citometría hemática (CH), velocidad de sedimentación globular (VSG), deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina, nitrógeno ureico (BUN), creatinina radiografía tórax, tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, PET-CT, aspirado de médula ósea y biopsia de hueso. Elisa para VIH. Evaluación por cardiología para pruebas de fracción de eyección. A la mujer en etapa reproductiva prueba de embarazo.</p>	<p>D NICE <i>Hoppe R, 2011</i></p>
	<p>Antes de iniciar tratamiento realizar pruebas de función cardíaca y pulmonar, para identificar pacientes de riesgo para complicaciones agudas o crónicas. En pacientes con involucro de cuello y cabeza valorar por especialista de oído, nariz y garganta. A paciente joven ofrecer la posibilidad de criopreservar semen o tejido ovarico</p>	<p>D NICE <i>Engert A, 2010</i></p>
	<p>Ante la sospecha de LH es recomendable realizar: histopatología con tinción de hematoxilina y eosina, inmunohistoquímica para CD30, CD15. Cuando el diagnóstico morfológico no es claro solicitar CD3, CD45 y CD20. Si se requiere diagnóstico diferencial MUM1, PAX5, y también Ki67 si se cuenta con este. En los casos que se sospeche de infección por VEB realizar LMP1 y EMA cuando se cuente con esta. Idealmente en las variables de celularidad mixta y depleción linfoide</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

4.5. Prognóstico

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) proponen para LH temprano, los siguientes factores pronósticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Enfermedad voluminosa: MMR por RX) > 1/3 o tumor > 10 cm (por TAC) B. VSG: > 50 si no hay síntomas B C. Áreas ganglionares: > 3 D. Síntomas B: presentes E. Sitios extranodales: > 1 	<p>3 NICE <i>Jost L, 2007</i></p>
	<p>Los grupos de tratamiento propuestos por NCCN, en base a la existencia o no de factores pronósticos son:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) EC IA/IIA favorable 2) EC I/II desfavorable con enfermedad voluminosa 3) EC I/II desfavorable sin enfermedad voluminosa 4) EC III/IV <p>LH predominio linfocítico nodular</p>	<p>3 NICE <i>Hoppe RT, 2011</i></p>

	<p>De acuerdo al IPS (International Prognostic Score), para LH avanzados se reconocen 7 factores pronóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad: > 45 años, 2. Género: Masculino 3. EC: IV 4. Hemoglobina: < 10.5 g/dL 5. Leucocitos: > 15 x 10⁹/L 6. Linfopenia: < 0.6 x 10⁹/L o <8% de la diferencial 7. Albúmina: < 40 g/L 	<p style="text-align: center;">2++ NICE</p> <p><i>Hoppe RT, 2011</i></p>
	<p>Se proponen de acuerdo a lo anterior 3 grupos de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Bajo: 0-1 factores -Intermedio: 2-3 factores -Alto: 4-7 factores 	<p style="text-align: center;">2++ NICE</p> <p><i>Hoppe RT, 2011</i></p>
	<p>Si no hay factores de riesgo en LH avanzados (de acuerdo al IPS), la tasa de supervivencia libre de progresión a 5 años es de 84%; cada factor de riesgo disminuye la previa en 7%.</p>	<p style="text-align: center;">2++ NICE</p> <p><i>Hoppe RT, 2011</i></p>
	<p>Clasificar correctamente de los enfermos con LH en base al índice pronóstico, tanto en enfermedad temprana como avanzada, para adaptar el tratamiento de forma dirigida. Cuadros 3 y 4</p>	<p style="text-align: center;">B NICE</p> <p><i>Hoppe RT, 2011</i></p>
	<p>Usar el siguiente índice pronóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> A) Enfermedad voluminosa: MMR por RX) > 1/3 o tumor > 10 cm (por TAC) B) VSG: > 50 si no hay síntomas B C) Áreas ganglionares: > 3 D) Síntomas B: presentes E) Sitios extranodales: > 1 <ol style="list-style-type: none"> 1) EC IA/IIA favorable 2) EC I/II desfavorable con enfermedad voluminosa 3) EC I/II desfavorable sin enfermedad voluminosa 4) EC III/IV <p>LH predominio linfocítico nodular</p>	<p style="text-align: center;">B NICE</p> <p><i>Hoppe RT, 2011</i></p>

R	<p>En LH avanzados aplicar 7 factores pronóstico según IPS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad: > 45 años, 2. Género: Masculino 3. EC: IV 4. Hemoglobina: < 10.5 g/dL 5. Leucocitos: > 15 x 10⁹/L 6. Linfopenia: < 0.6 x 10⁹/L 7. Albúmina: < 40 g/L 	<p>B NICE <i>Hoppe RT, 2011</i></p>
R	<p>En base a lo anterior catalogar LH en 3 grupos de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo: 0-1 factores • Intermedio: 2-3 factores • Alto: 4-7 factores 	<p>B NICE <i>Hoppe RT, 2011</i></p>

4.6. Tratamiento

4.6.1. Tratamiento linfoma de Hodgkin inicial de buen pronóstico

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>Con esquema de tratamiento basado en doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) no hay diferencia estadísticamente significativa en sobrevida libre de evento (SLE), sobrevida libre de falla (SLF), y respuesta total (RT) comparado con Stanford V</p>	<p>1++ NICE <i>Gordon L, 2013</i></p>
E	<p>Para determinar si la quimioterapia combinada es superior a quimioterapia sola, se analizaron 152 pacientes con LH no tratados, en estadíos clínicos iniciales (I y II A y B y III) sin carga tumoral voluminosa.</p> <p>Se aleatorizaron para recibir 6 ciclos de AVBD sola o seguidos de radioterapia. Para el grupo de ABVD + radioterapia la tasa de remisión completa (RC) fue de 96%, y para AVBD sola, de 94%. A 60 meses la RC fue 91 vs 87%, la sobrevida libre de progresión (SLP) 86 vs 81% y la SG de 97% vs 90%.</p>	<p>1+ NICE <i>Straus D, 2004</i></p>
E	<p>Para determinar si en LH temprano con factor pronóstico favorable (EC IA y IIB) es superior el tratamiento combinado (2 ciclos ABVD + radioterapia en campo extendido contra radioterapia sola) compararon ambos esquemas. No se encontró diferencia en alcanzar RC (95 vs 94 %) pero la sobrevida libre de falla terapéutica fue de 67% vs 88%. Concluyen que la terapia con modalidad combinada es mejor que la radioterapia sola.</p>	<p>1+ NICE <i>Engert A, 2007</i></p>





E	<p>Se comparó al LH con Índice pronóstico favorable con 3 ciclos de ABVD y al LH desfavorable se le administró 6 ciclos ABVD. Ambos seguidos de radioterapia a campo involucrado. Se incluyeron 584 pacientes (285 pronóstico favorable, 299 pronóstico desfavorable). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años fue de 89 % vs 71% y la SG fue de 98% vs 88%.</p>	<p>1- NICE <i>Pavlovsky S, 2008</i></p>
E	<p>Importantes datos han sido generados para estandarizar la interpretación y reproducibilidad del PET CT interim, con el sistema de evaluación de 5 puntos o escala de Deauville, diversos estudios han efectuados para avalar el tratamiento adaptado al PET para mejorar porcentajes de respuesta y disminuir co morbilidades.</p>	<p>1- NICE <i>Evens A, 2014</i></p>
E	<p>En un ECCA de no inferioridad, se incluyeron 602 pacientes con LH en EC I/ II A, recibieron 3 ciclos de ABVD, a 571 de ellos se les realizó PET CT, 426 pacientes con PET CT negativo se aleatorizaron 420, de ellos 209 recibieron radioterapia y 211 vigilancia. Se reportan los siguientes resultados: SLP a 3 años fue de 94.6% (IC 95% de 91.5-97.7), en el grupo de RT y 90.8% (IC 95% de 86.9 a 94.8) en el grupo de vigilancia. Concluyendo la no inferioridad de la vigilancia después de quimioterapia con PET-CT vs radioterapia de consolidación.</p>	<p>1+ NICE <i>Radford J, 2015</i></p>
E	<p>En pacientes en EC localizada sin actividad voluminosa posterior a 3 ciclos de AVBD y PET CT negativo, el análisis del grupo de intención a tratar no demostró diferencia en términos de SLP a 3 años entre los pacientes que recibieron radioterapia y aquellos que no recibieron más tratamiento</p>	<p>1+ NICE <i>Radford J, 2015</i></p>
E	<p>En un metanálisis, de 1999 participantes, de estos se analizaron un total de 1480. La SLP fue mas corta en los pacientes con terapia adaptada a PET CT sin RT que en aquellos que recibieron terapia estándar con RT (HR 2.38; CI 95% 1.62 a 3.50, p< 0.001)</p>	<p>1++ NICE <i>Sickinger MT, 2015</i></p>
E	<p>Pacientes con LH en estadio clínico temprano y favorable de acuerdo a los criterios EORTC deben recibir quimioterapia con 3-4 ciclos de ABVD seguidos por radioterapia a campo involucrado cuya dosis recomendada es 30 Gy.</p>	<p>3 NICE <i>Brusamolino E, 2009</i></p>
R	<p>En LH en estadios clínicos iniciales y con factores pronósticos favorables la recomendación es 3 ciclos ABVD seguido de radioterapia a campo Involucrado en dosis de 20 - 30 Gy.</p>	<p>D NICE <i>Brusamolino E, 2009</i></p>








Modificaciones al tratamiento basados en PET-CT interim no se recomiendan, por el momento, sólo en ensayos clínicos.

Punto de buena práctica

4.6.2. Tratamiento para linfoma de Hodgkin avanzado (Estadíos III y IV)

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La comparación de esquemas basados en AVBD versus BEACOP no demostró diferencia significativa en sobrevida total, 84 vs 89 % con P. 0.39 a 7 años de seguimiento. Se reportó un mayor número de eventos adversos en el grupo de BEACOP.	1+ NICE <i>Viviani S, 2011</i>
	En el protocolo alemán HD14 diseñado para pacientes con LH con pronóstico desfavorable, se aleatorizaron los pacientes para recibir 4 ciclos ABVD ó 2 ciclos de bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, oncovin, procarbacin y prednisona (BEACOPP) escalado + 2 ciclos ABVD. Todos recibieron radioterapia a campo involucrado a dosis de 30 Gy. Ingresados 1010 pacientes, a 3 años de seguimiento 90% y 96% respectivamente se encontraron libres enfermedad. El esquema BEACOPP escalado x 2 ciclos, seguido de 2 ciclos ABVD y radioterapia a campo involucrado es el estándar de oro del grupo alemán.	1+ NICE <i>Borchmann P, 2008</i>
	En un estudio prospectivo, comparativo, se aleatorizaron a 2 brazos de tratamiento: 156 para BEACOPP y 156 para ABVD; se incluyeron 322 pacientes con LH avanzado (estadíos IIB, III, IV con IPS > de 3), sin tratamiento previo con seguimiento medio de 61 meses.	1+ NICE <i>Viviani S, 2011</i>
	Los resultados muestran mejor control del tumor inicial con tasa de respuesta completa 70% para el brazo de BEACOPP y 64% para el brazo de ABVD, pero sin diferencias estadísticamente significativa en resultados a largo plazo entre los 2 grupos, con respuestas global de 89% para BEACOPP y 84% para ABVD, con incremento en toxicidad tanto hematológicas como no hematológicas para el grupo de BEACOPP.	1+ NICE <i>Viviani S, 2011</i>

	<p>En LH en estadios clínicos avanzados la recomendación es ofrecer como terapia de primera línea de 6 a 8 ciclos de ABVD. Si no hay enfermedad voluminosa inicial y se alcanzó la remisión completa con el esquema mencionado no hay que administrar radioterapia adyuvante</p>	<p>B NICE <i>Viviani S, 2011</i></p>
	<p>El régimen BEACOPP adaptado al riesgo IPS brinda una RC del 97% con una supervivencia libre de evento (SLE) del 85% y una SG del 90%, con una toxicidad medular del 40.5% para la dosis escalada versus 8.7% ($P < 0.001$) para el esquema estándar.</p>	<p>2+ NICE <i>Dann E, 2007.</i></p>
	<p>En LH en estadios avanzados el Grupo de Estudio Alemán (GHSg) comparó 2 diferentes intensidades de dosis del esquema BEACOPP, se dividió en tres brazos de tratamiento (8 ciclos con ciclofosfamida, oncovin, procarbacin y prednisona, (COPP)/ABVD, 8 ciclos BEACOPP dosis basales y 8 ciclos BEACOPP (escalado). Seguimiento a 10 años mostró una supervivencia global de 75%, 88% y 86% respectivamente en cada uno de los brazos analizados</p>	<p>2+ NICE <i>Engert A, 2007</i></p>
	<p>No existen estudios aleatorizados que determinen el número de ciclos de quimioterapia a proporcionar en LH avanzado. Sin embargo el US Intergroup Study demostró que 6-8 ciclos de ABVD equivalen a 12 ciclos de mostaza nitrogenada, oncovin, procarbacin y prednisona (MOPP). El EORTC y GELA consideran que 8 ciclos de ABVD son el estándar. No hay estudios que determinen entre 6 y 8 ciclos. La elección del número de ciclos será apoyada por negatividad temprana del PET SCAN.</p>	<p>3 NICE <i>Brusamolino E, 2009</i></p>
	<p>En LH en estadios clínicos avanzados la recomendación es ofrecer como terapia de primera línea 6-8 ciclos de ABVD. Sólo en casos de actividad voluminosa se recomienda administrar radioterapia adyuvante.</p>	<p>B NICE <i>Viviani S, 2011 Dann E, 2007</i> D NICE <i>Brusamolino E, 2009</i></p>







	Los medicamentos antineoplásicos que componen el esquema ABVD están disponibles en la mayoría de los centros hospitalarios del país excepto la adriamicina (doxorubicina no liposomal) por lo que se sustituye por otro antracíclico equivalente.	Punto de buena práctica
	Apoyado en nuestra experiencia es recomendable tratar el LH de éste grupo de riesgo con esquema ABVD hasta completar 6-8 ciclos.	Punto de buena práctica

4.6.3. Tratamiento para linfoma de Hodgkin refractario o en recaída

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Del 20-25% de pacientes con LH avanzado fallan al tratamiento por uno de los siguientes: No alcanzan remisión completa con quimioterapia de primera línea estándar (resistencia/refractividad primaria) Presentan recaída temprana (antes de los 12 meses de haber alcanzado la RC)	3 NICE <i>Brusamolino E, 2009</i>
	Se consideran como factores de mal pronóstico en LH en recaída o refractario: Recaída- Tiempo de recaída < de un año, estadios III-IV, anemia síntomas B y condición clínica del paciente mala. Refractario mala condición clínica, edad > 50 años, falla de alcanzar una remisión temporal, síntomas B y estadio III-IV	3 NICE <i>Kuruvilla J, 2011</i>
	Se recomienda valorar los factores de mal pronóstico en LH en recaída o refractario.	D NICE <i>Kuruvilla J, 2011</i>
	Existen regímenes de quimioterapia de salvamento que se utilizan en LH en recaída temprana o refractarios primarios. En el estudio de Josting et al, 2005, se evaluaron 102 pacientes con el esquema dexametasona, Ara-C y cisplatino (DHAP) después de 2 ciclos de tratamiento se obtuvo RC en 21%, respuesta parcial (RP) 67% y una tasa de respuesta global de 88%.	1- NICE <i>Josting A, 2005</i>

E	<p>EL esquema ICE (ifosfamida, carboplatino, etoposido) ha sido utilizado como 2° línea en pacientes elegibles a trasplante autólogo, Se muestra en el estudio de Moskowitz et al, donde se incluyeron 65 paciente (22 refractarios y 43 en recaída) recibieron 2 ciclos bisemanales de este esquema. Con índice de respuesta a ICE de 88%.</p>	<p>1- NICE <i>Moskowitz C, 2001</i></p>
E	<p>ESHAP (etoposido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino) utilizado por Aparicio et al, donde se incluyeron 22 pacientes elegibles a trasplante (5 refractarios y 17 en recaída) recibieron 3 ciclos de ESHAP con supervivencia global de 35% y 27% libre de enfermedad a 3 años.</p>	<p>1- NICE <i>Aparicio J, 1999</i></p>
E	<p>Con otro esquema de salvamento, MINE, (mitoxantrona, ifosfamida, mesna y etopósido) se estudiaron 157 pacientes se obtuvo una tasa de respuesta global de 75%.</p>	<p>3 NICE <i>Fermé C, 2002</i></p>
E	<p>En el esquemas IEV (Ifosfamida, epirrubicina y etopósido) se evaluaron 51 pacientes; se alcanzó una tasa de remisión completa de 76% y respuesta global de 84%.</p>	<p>2 NICE <i>Proctor S, 2003</i></p>
E	<p>Bartlett et al, evaluaron 91 pacientes con esquema GVD (gemcitabina, vinorelbina y doxorubicina liposomal), con una tasa respuesta total de 70%, en RC 19%. Los que recibieron trasplante autólogo, a 4 años el 52% se reportó libre de eventos.</p>	<p>1- NICE <i>Bartlett N, 2007</i></p>
R	<p>Se recomienda re inducción con el mismo esquema de quimioterapia a paciente con recaída tardía pero no en el que presente resistencia primaria o recaída temprana El esquema de salvamento se recomienda elegirlo con base en los factores pronósticos y de acuerdo a las características clínicas del paciente.</p>	<p>A NICE <i>Josting A, 2005 Bartlett N, 2007</i> C NICE <i>Proctor S, 2003</i></p>
E	<p>Un estudio Fase I, abierto, multicéntrico, utilizó a dosis escalada Brentuximab Vedotin (SGN-35) en linfomas en recaída CD-30 positivos a dosis de 0.1mg-3.6mg/kg con una dosis máxima tolerada de 1.8mg/kg con aplicación cada 3 semanas, mostró respuesta completa en 11 pacientes de 17 incluidos .</p>	<p>1- NICE <i>Younes A, 2013</i></p>

	<p>El LH PLN expresa CD 20. El rituximab puede ser utilizado para evitar toxicidad temprana y tardía. Entre 1999 y 2004 el Grupo Alemán (GHSg) investigó la efectividad del Rituximab en el LH PLN refractario o en recaída Temprana. Fueron evaluados 15 pacientes. con una mediana de seguimiento a 63 meses, la tasa de respuesta global fue de 94% (8 pacientes alcanzaron la remisión completa y 6 remisión parcial).</p>	<p>1- NICE <i>Schulz H, 2008</i></p>
	<p>En algunos pacientes aunque la célula de RS sea CD20 negativo se ha utilizado este fármaco con el objetivo de destruir las células CD20 + (normales) favoreciendo la apoptosis de las células RS al modificar el microambiente.</p>	<p>3 NICE <i>Mendler J, 2009</i></p>
	<p>El rituximab es una alternativa terapéutica efectiva en el tratamiento de LH PLN refractaria o en recaída temprana. aún en linfomas CD20 negativo</p>	<p>A NICE <i>Schulz H, 2008</i> D NICE <i>Mendler J, 2009.</i></p>
	<p>En LH con recaída tardía, se recomienda tratar con el mismo esquema de quimioterapia utilizado al inicio. En el paciente mayor de 60-65 años con recaída temprana o refractario es necesario utilizar esquemas de quimioterapia de segunda línea a dosis convencionales. (MINE, GVA, ICE).</p>	<p>A NICE <i>Bartlett N, 2007</i> <i>Moskowitz C, 2001</i> <i>Aparicio J, et al 1999</i></p>
	<p>En pacientes no candidatos a TCTH, de acuerdo a edad, escala de desempeño clínico, y nuevo estudio histopatológico, que corrobore la estirpe; es recomendable utilizar esquemas de quimioterapia de salvamento cuyas dosis se pueden modificar de acuerdo al estado del enfermo.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>La quimioterapia de salvamento seguida de TCTH autólogo, es el tratamiento de elección en pacientes con LH refractario primario o en recaída temprana en especial si el enfermo tiene menos de 60 años de edad.</p>	<p>1- NICE <i>Schmitz N, 2002</i></p>

	<p>Bajo éste concepto el EBMT estudió de forma aleatoria a pacientes con LH en recaída temprana divididos en 2 brazos: uno de ellos recibió 4 ciclos de mini-BEAM (bleomicina, etopósido, adriamicina y melfalan) más dexametasona, el otro brazo recibió 2 ciclos de dexametasona-mini-BEAM seguido de BEAM y autotrasplante de células tallo hematopoyéticas (TCTH). El análisis final mostró que la sobrevida libre de falla al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de trasplante (55% vs 34%), pero la SG no mostró diferencias</p>	<p>1- NICE <i>Schmitz N, 2002</i></p>
	<p>La reducción de la mortalidad relacionada al trasplante de 10-15% a < de 3%, ha estimulado el uso de quimioterapia en dosis altas seguido de TCTH en pacientes con LH refractario primario o en recaída temprana.</p>	<p>2+ NICE <i>Lavoie J, 2005</i></p>
	<p>los resultados en pacientes con recaída son mejores que en refractarios primarios, influye también el número de líneas de tratamientos previos. Los resultados de autotrasplante en primera recaída muestran una SLP en un rango entre 45-77% y una SG de 50-80%.</p>	<p>2+ NICE <i>Lavoie J, 2005</i></p>
	<p>El TCTH alogénico se reseva para el paciente con infiltración a médula ósea y con cuenta de CD-34 pobre. Teniendo como resultado tasa de recaídas bajas, sin embargo este beneficio puede estar contrareestado por una mayor toxicidad.</p>	<p>3 NICE <i>Peggs K, 2008</i></p>
	<p>Los factores a tomar en cuenta para ofrecer TCTH son: Recaídas no tratadas previamente Respuesta a quimioterapia Niveles bajos de albúmina sérica Anemia Edad Linfocitopenia Síntomas B Enfermedad extranodal Tiempo de recaída < de un año Estatus clínico antes del TCTH Recaída de la enfermedad en campos previamente radiados</p>	<p>3 NICE <i>Kuruvilla J, 2011</i></p>
	<p>En el pacientes con LH <60-65años con enfermedad refractaria primaria o recaída temprana se recomienda prescribir quimioterapia de segunda línea para reducir carga tumoral, si es quimiosensible, se indica quimioterapia a dosis altas seguido de TCTH autólogo. Cuadro 11</p>	<p>B NICE <i>Schmitz N, 2002</i> <i>Lavoie J, 2005</i> D NICE <i>Kuruvilla J, 2011</i></p>



Si el paciente muestra enfermedad sensible a esquemas de poliquimioterapia de salvamento con edad <65 años, y si su escala de desempeño clínico lo permite, es recomendable someterlo a trasplante hematopoyético.

Punto de buena práctica






4.6.4. Tratamiento Linfoma Hodgkin en Paciente con VIH/SIDA

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En un ECCC prospectivo se incluyeron pacientes con LH asociado a VIH en estadios clínicos I/IIA-B. Los pacientes sin factores de riesgo, recibieron 2 ciclos de AVBD mas 30 Cy en campo involucrado. Los con factores de riesgo recibieron 4 ciclos de BEACCOP mas 30 Cy a campo involucrado o 4 ciclos de AVBD mas radioterapia. Los pacientes con enfermedad avanzada recibieron de 6-8 ciclos de BACCOP mas 30 Cy	1+ NICE <i>Hentrich M, 2012</i>
	En el estudio de Hentrich M et al, se incluyeron 108 pacientes; los separaron en 3 grupos de acuerdo al estadio clínico, 21% estaba en EC localizado sin factores de riesgo, 13% con factores de riesgo en etapa temprana y el 66% presentaba enfermedad avanzada. La RC fue de 96%, 100% y 86% en etapa temprana sin riesgo, etapa temprana con factores de riesgo y enfermedad avanzada respectivamente. La mortalidad total relacionada al tratamiento fue de 5.6%, ST a 2 años 90.7% sin diferencia con los que tenían o no factores de riesgo. En cuanto a toxicidad grado III y IV, no hubo diferencia estadística	1+ NICE <i>Hentrich M, 2012</i>
	Al paciente con LH asociado a VIH en estadio temprano, con o sin factores de riesgo, se recomienda el uso de AVBD sobre BEACOPP	A NICE <i>Hentrich M, 2012</i>
	El paciente con LH asociado a VIH con cuenta de linfocitos CD-4 entre 100 y 150 tienen riesgo de infecciones por gérmenes, este se puede disminuir administrando profilaxis antimicrobiana. Los que presentan CD-4 < de 100 tienen un mayor riesgo para infecciones oportunista, requiriendo una profilaxis adicional y un seguimiento mas estrecho	3 NICE <i>Uldrick T, 2015</i>

R	Se recomienda en el paciente con LH asociado a VIH con cuenta de linfocitos CD-4 entre 100 y 150 dar profilaxis antimicrobiana. Al que presenta CD-4 < de 100 dar profilaxis adicional y un seguimiento mas estrecho.	D NICE <i>Uldrick T, 2015</i>
E	Se ha reportado que la combinación de AVBD con inhibidor de proteasas de 2° generación puede provocar incremento en la toxicidad neurológica y hematológica.	4 NICE <i>Corona G, 2012</i>
R	En paciente con LH asociado a VIH se recomienda tomar en consideración las interacciones medicamentosas por el riesgo de incremento en toxicidad neurológica y hematológica, como en el caso de utilizar AVBD junto al inhibidor de proteasas de 2° generación.	D NICE <i>Corona G, 2012</i>

4.7. Respuesta al Tratamiento

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO	
E	<p>Los criterios de respuesta a tratamiento son: (incluyen PET):</p> <p>Respuesta completa (RC): desaparición de toda evidencia de enfermedad</p> <p>Respuesta parcial (RP): regresión medible de la enfermedad, sin sitios de nuevo involucro.</p> <p>Enfermedad estable (EE): falla en alcanzar RC o RP, pero sin enfermedad progresiva</p> <p>Enfermedad en recaída o enfermedad progresiva (ER o EP): cualquier lesión nueva o incremento de tamaño > 50% de sitios previamente infiltrados</p>	2++ NICE <i>Cheson B, 2007</i>
E	<p>Respuesta completa:</p> <p>Adenomegalias: ganglios captantes de fludeoxiglucosa (FDG) o PET positivo previo al tratamiento: negatividad en PET, con ganglios residuales de cualquier tamaño</p> <p>Bazo/hígado: no palpables</p> <p>Médula ósea: desaparición de infiltración inicial, si la morfología es indeterminada, la inmunohistoquímica debe ser negativa</p>	2++ NICE <i>Cheson B, 2007</i>

	<p>Respuesta parcial: Adenomegalias: > 50% disminución en la suma de productos de los diámetros (SPD) de los 6 sitios más voluminosos; sin aumento de tamaño de otras adenomegalias. Ganglios captantes de FDG o PET positivo previo al tratamiento, uno o más sitios residuales positivos en PET Bazo, hígado: > 50% de disminución en la SPD, sin aumentos de su tamaño. Médula ósea: irrelevante si fue positiva previo a tratamiento, hay que especificar el tipo celular.</p>	<p>2++ NICE <i>Cheson B, 2007</i></p>
	<p>Enfermedad estable Adenomegalias: ganglios captantes de fludesoxiglucosa (FDG) o PET positivo previo al tratamiento: PET positivo en sitios previos de actividad tumoral, sin nuevos sitios de infiltración en TAC o PET Bazo, hígado y médula ósea: irrelevante</p>	<p>2++ NICE <i>Cheson B, 2007</i></p>
	<p>Enfermedad en recaída o progresiva Adenomegalias: Aparición de nuevas lesiones > 1.5 cm en cualquiera de sus diámetros, > 50% de incremento en SPD en más de 1 ganglio, > 50% de incremento en el diámetro mayor de un ganglio previamente identificado con > 1 cm en su diámetro más pequeño.</p>	<p>2++ NICE <i>Cheson B, 2007</i></p>
	<p>Lesiones PET positivas si hubo el antecedente de ganglios captantes de FDG o PET positivo previos a tratamiento. Bazo, hígado: > 50% de incremento del tamaño mayor alcanzado de SPD Médula ósea: Involucro nuevo o recurrente.</p>	<p>2++ NICE <i>Cheson B, 2007</i></p>
	<p>Se recomienda valorar la respuesta al tratamiento de acuerdo a los siguientes criterios: (incluyen PET) Respuesta completa (RC): desaparición de toda evidencia de enfermedad Respuesta parcial (RP): regresión medible de la enfermedad, sin sitios de nuevo involucro. Enfermedad estable (EE): falla en alcanzar RC o RP, pero sin enfermedad progresiva Enfermedad en recaída o enfermedad progresiva (ER o EP): cualquier lesión nueva o incremento de tamaño > 50% de sitios previamente infiltrados</p> <p>Cuadro 12</p>	<p>B NICE <i>Cheson B, 2007</i></p>

E	Realizar valoración de respuesta después de 4 ciclos de tratamiento y posterior al último ciclo de quimioterapia y/o radioterapia.	3 NICE <i>Jost L, 2005</i>
R	Se recomienda valorar la respuesta después de 4 ciclos de tratamiento y posterior al último ciclo de quimioterapia o radioterapia	D NICE <i>Jost L, 2005</i>
E	En los pacientes con respuesta radiológica incompleta, se descartará enfermedad activa por biopsia o cuando menos repitiendo el examen radiológico y realizando PET CT si se dispone de este	3 NICE <i>Jost 2005</i>
E	Hay reporte de estudios clínicos donde no hubo disponibilidad de PET-CT, y la respuesta al tratamiento fue evaluada usando tomografía computarizada, sin embargo, la actividad residual puede no ser detectada.	3 NICE <i>Cheson B, 2007</i>
R	Si no hay disponibilidad de PET-CT, la respuesta al tratamiento puede ser evaluada usando tomografía computarizada,	D NICE <i>Cheson B, 2007</i>
R	Para poder evaluar los criterios de respuesta al tratamiento se recomienda al término del mismo: evaluación clínica, examen físico, laboratorio, estudios de imagen de cuerpo entero para comparar con el basal y biopsia de hueso, en caso de que la médula ósea hubiera estado infiltrada al diagnóstico,.	D NICE <i>Cheson B, 2007</i>


4.8. Seguimiento

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Historia clínica, examen físico y laboratorios cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses por 2 años y a partir del 3° año anualmente.	3 NICE <i>Engert A, 2008</i>


	El CT scan solo es necesario para confirmar la remisión completa, luego no es necesario seguir realizándolo excepto para evaluación de enfermedad residual.	3 NICE <i>Engert A, 2008</i>
	Después de radiar el tejido mamario en la mujer, es necesario realizar pruebas de tamizaje para descartar cáncer de mama secundario. En caso contrario se evaluará clínicamente y por mamografía a partir de los 40 años.	3 NICE <i>Engert A, 2008</i>
	Se recomienda realizar historia clínica, examen físico y laboratorios cada 3 meses durante el primer año de vida, cada 6 meses por 2 años y anualmente a partir del 3° año. No es necesario realizar CT scan, excepto para valorar la remisión completa al finalizar tratamiento, o para evaluar enfermedad residual	D NICE <i>Engert A, 2008</i>
	A la mujer, que recibió radiación en tejido mamario, es necesario realizarle pruebas de tamizaje para descartar cáncer de mama secundario. Se recomienda realizar evaluación clínica y por mamografía a partir de los 40 años	D NICE <i>Engert A, 2008</i>
	La conducta de seguimiento pos remisión se determinará en el centro de tratamiento, donde se establecerá de acuerdo al pronóstico. Puede continuar en el hospital de segundo nivel.	Punto de buena práctica

4.9. Criterios de Referencia y Contrareferencia


4.9.1. Criterios de Referencia al Segundo Nivel

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>Se recomienda enviar del primero al segundo nivel de atención al paciente con crecimiento ganglionar de más de 3 semanas de evolución (con o sin síntomas B) y sin evidencia de proceso infeccioso asociado, referido a Medicina Interna, Cirugía General, Oncología o Hematología.</p>	Punto de buena práctica

4.9.2. Criterios de Referencia al tercer nivel de atención

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Se recomienda enviar a tercer nivel de atención al paciente con diagnóstico confirmado de LH sin haber recibido tratamiento previo. Los segundos niveles que cuenten con hematólogo u oncólogo, iniciaran el tratamiento del paciente, si cuentan con el apoyo de tratamiento y sostén.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

4.9.3. Criterios de Contra-Referencia

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>El centro donde el paciente recibió tratamiento, establecerá de acuerdo al pronóstico, si continúa en este centro o lo refiere a un hospital de segundo nivel.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

5. ANEXOS

5.1. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico y Tratamiento Linfomas de Hodgkin en Población \geq 16 años. Ambos Sexos. Segundo y Tercer Nivel de Atención**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **inglés y español**.
- Documentos publicados los últimos **10 años**.
- Documentos enfocados **al diagnóstico, tratamiento, epidemiología, etiología, fisiopatología de Linfomas de Hodgkin**

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

5.1.1. Estrategia de búsqueda

5.1.1.1. Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema **Diagnóstico y Tratamiento Linfomas de Hodgkin en Población \geq de 16 años. Ambos Sexos. Segundo y Tercer Nivel de Atención** en PubMed. La búsqueda se limitó a estudios en humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés y español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizaron los **términos MeSh en la búsqueda**: Hodgkin disease, Hodgkin lymphoma. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **597 resultados**, de los cuales se utilizaron **53 documentos** para la elaboración de la guía.

BÚSQUEDA	RESULTADO
"Hodgkin Disease/classification"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/complications"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/epidemiology"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/etiology"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/genetics"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/mortality"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/physiopathology"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/radionuclide imaging"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/radiotherapy"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/therapy"[Mesh]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2005/12/04"[PDat] : "2015/12/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("adolescent"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms]))	#597 documentos obtenidos como resultado

Algoritmo de búsqueda:

1. Hodgkin disease, Hodgkin lymphoma [Mesh]
2. Diagnosis (Subheading)
3. Drug therapy (Subheading)
4. Epidemiology (Subheading)
5. Etiology (Subheading)
6. Genetics (Subheading)
7. Mortality (Subheading)
8. Physiopathology(Subheading)
9. Radionuclide imaging(Subheading)
10. Radiotherapy(Subheading)
11. Therapy (Subheading)
12. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR#6 OR#7 OR#8 OR#9 OR#10 OR#11
13. #1 AND #12
14. 2005/11/06"[PDat] : "2015/11/03"[PDat]
15. #13 AND #14
16. Humans[Mesh]
17. #15 AND #16
18. English[lang] Spanish[lang])
19. #17 AND #18
20. Clinical Trial [ptyp]
21. Controlled Clinical Trial [ptyp]
22. Guideline[ptyp]
23. Meta- Analysis [ptyp]
24. Observational Study [ptyp]
25. Practice Guideline [ptyp]
26. Randomized Controlled Clinical Trial[ptyp]
27. Review[ptyp]
28. Systematic[sb])
29. #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR 24 OR 25 OR #26 OR #27 OR#28
30. #19 AND #29
31. Adolescent"[MeSH Terms]
32. Adult[MeSH Terms]
33. #31 OR #32
34. #30 AND #33
35. #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR#6 OR#7 OR#8 OR#9 OR#10 OR#11)
36. AND #14 AND #15 AND #16 AND (#17) AND (#19) AND (#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR 24 OR 25 OR #26 OR #27 OR#28) AND (#31 OR #32)

SITIOS WEB	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
PubMed	597	53
Total	597	53

5.2. Escalas de Gradación

NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE TERAPIA POR NICE**

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-“ no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación,. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005.The guidelines manual 2009.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D(BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

Niveles de Evidencia, para estudios de Diagnóstico Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) 2009*

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	DIAGNÓSTICO
A	1a	Revisiones Sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad**, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos
	1b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico
	1c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico
B	2a	Revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad
	2b	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de categorización del diagnóstico
	3a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad
	3b	Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia
C	4	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente, los estándares de referencia no son objetivos, cegados o independientes, o las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes.
D	5	Opinión de expertas/os sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en “principios fundamentales”

*Adaptado de Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) Centre for Evidence Based Medicine-Levels of Evidence (March 1009). Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?oO1025>. Visitado 28 agosto 2014

**Estudios con homogeneidad : se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección

5.3. Cuadros o figuras

Cuadro-1 Datos Clínicos en Linfoma de Hodgkin

DATOS CLÍNICOS			
Subtipo/ ICD-O	Epidemiología	Edad de presentación	Pronóstico
NPL 5% 9659/3	> frecuencia hombres	30 – 50 años	Estadios I-II SG es del 80% a 10 a. III-IV malo
EN 70% 9663/3	> frecuencia en áreas urbanizadas y clase socioeconómica alta. 1:1 H:M	15-34 años	Bueno Malo con EV
CM 20-25 % 9652/3	> frecuente en VIH +. > en sociedades en desarrollo.	Promedio de edad 38 años	Peor que EN y mejor que DL.
RL 5% 9651/3	> en hombres (70%)	30-50 a	Estadios I-II con sobrevida > 80%, excepto en recaída.
DL < 1% 9653/3	> hombre 60-75%. Se asocia a VIH > en sociedades en desarrollo.	30-37 años.	Igual a otros tipos Malo sí está asociado a VIH

NPL: Nodular de Predominio linfoide, RL: rico en linfocitos, EN: esclerosis nodular, CM celularidad mixta, DL: depleción linfocitaria, MO: médula ósea. H: hombre, M: mujer, EV: enfermedad voluminosa, VIH: virus inmunodeficiencia humana.

Campo E, 2011, Piccaluga PP, 2011

Cuadro-2 Clasificación del Estadio

ANN ARBOR MODIFICADA EN COSTWOLDS	
<u>Estadio I.</u> Una sola región ganglionar o un solo sitio extralinfático localizado.	A. Sin síntomas sistémicos
<u>Estadio I_E.</u> Infiltración localizada de un solo órgano o sitio extralinfático.	B. Con síntomas sistémicos (fiebre > 38°, diaforesis, pérdida de peso de > 10% en los últimos 6 meses)
<u>Estadio II.</u> Dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.	X. Enfermedad voluminosa. Ganglio > 10 cm en el diámetro máximo o tumor mediastinal > de una tercera parte del diámetro interno del tórax en la radiografía, medido entre T5/T6.
<u>Estadio II_E.</u> Infiltración localizada de un solo órgano o sitio extralinfático y una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.	
<u>Estadio III.</u> Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma.	
<u>Estadio III_E.</u> Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma acompañadas de infiltración localizada de un órgano o sitio extralinfático.	
<u>Estadio IV.</u> Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extranodales con o sin involucro de ganglios linfáticos. Infiltración localizada de un órgano o sitio extralinfático con involucro de regiones ganglionares no regionales al previo.	

Engert A, 2008

Cuadro-3 Criterios de Riesgo

CRITERIOS DE RIESGO EN ESTADIOS TEMPRANOS				
	EORTC/GELA	GHSB	NCIC	NCCN
	MTR > 0.35	A) MMR > 0.33	Edad > 40 años	MMR > 0.33 o > 10 cm
	Edad > 50 años	B) Enfermedad extraganglionar	Celularidad mixta o depleción linfocitaria	VSG > 50 asintomáticos
	VSG > 50 en asintomáticos, > 30 con síntomas B	C) VSG > 50 en asintomáticos, > 30 con síntomas B	VSG > 50 en asintomáticos, cualquier valor con síntomas B	Síntomas B
	Sitios ganglionares > 4	D) Sitios ganglionares > 3	MMR > 0.33	Sitios ganglionares > 3
			Sitios ganglionares > 3	>sitio extraganglionar
GRUPOS DE TRATAMIENTO	EORTC/GELA	GHSB	NCIC	NCCN
Estadio temprano favorable	EC I/II sin factores de riesgo	EC I/II sin factores de riesgo	Riesgo estándar favorable: EC I/II sin factores de riesgo	EC IA/IIA favorable
Estadio temprano desfavorable	EC I/II con > de 1 factor de riesgo	EC I, IIA con > 1 factor de riesgo, IIB con C/D, pero sin A/B	Riesgo estándar desfavorable: EC I/II con al menos 1 factor de riesgo	EC I/II desfavorable (enfermedad voluminosa) EC I/II desfavorable (enfermedad no voluminosa)
Estadio avanzado	EC III/IV	EC IIB con A/B	Riesgo alto: EC I o II con enfermedad voluminosa, enfermedad intraabdominal o EC III/IV	EC II/IV
LH predominio linfocítico nodular	EC I/II supradiafragmáticos sin factores de riesgo	EC I/II sin factores de riesgo		EC I/II/III/IV clasificación propia

Diehl V, 2007.

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma.V.1.2010. 02/02/10. www.nccn.org

Cuadro-4

PUNTAJE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMA HODGKIN AVANZADOS (INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORE)		
Edad > 45 años		
Género masculino		
EC IV		
Hb < 10.5 g/dL		
Leucocitos > 15000/mm³		
Linfopenia < 8% de la diferencial o < 600/mm³		
Albúmina < 4 g/dL		
Número de factores	Población (%)	Tasa libre de porgresión a 5 años (%)
0	7	84
1	22	77
2	29	67
3	23	60
4	12	51
5 +	7	42

Hoppe RT, 2011

Cuadro-5 Esquemas de Quimioterapia de Primera Línea

ABVD				
Fármaco	Dosis/m ² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Doxorrubicina	25 mg	IV	Bolo	1 y 15
Bleomicina	10 U	IV	Infusión Dilución en 500 mL de solución salina 0.9%	1 y 15
Vinblastina	6 mg (máximo 10 mg)	IV	Infusión Dilución en 500 mL de solución salina 0.9%	1 y 15
Dacarbazina	375 mg	IV	Infusión de 1 h Dilución en 250 mL de solución salina 0.9%	1 y 15

Dar ciclos cada 21 días (máximo 8 ciclos)

Régimen ambulatorio.
 Considerar previo a quimioterapia banco de espermatozoides.
 Agregar alopurinol 300 mg/día (100 mg/día si la depuración de creatinina es < 20 mL/min) las primeras 6 semanas.
 Tratamiento antiemético: inhibidor 5-HT3 + dexametasona el día 1 y 2 de aplicación
 Insuficiencia hepática: (reducción de doxorrubicina y vinblastina) BT 1.7-2.5 veces el valor superior normal (VSN) = reducir a 50% la dosis; 2.5 a 4 veces el VSN = disminuir a 25% la dosis.
 Se aplica siguiente ciclo, si neutrófilos > 1.5 x 10⁹/L o plaquetas > 125 x 10⁹/L. Reducir la dosis de doxorrubicina y vinblastina a 50% si los NT = 0.8 -1.49 x 10⁹/L o plaquetas 75-124 x 10⁹/L. Diferir una semana si NT < 0.8 x 10⁹/L o plaquetas < 75 x 10⁹/L.
 Agregar filgrastim SC diario los días 5 a 11 y 20 a 26 de cada ciclo si en dos ocasiones hay retraso de los ciclos o existen episodios de neutropenia y fiebre.

Brusamolino E. 2009

Cuadro-6 Esquema de Quimioterapia para linfoma de Hodgkin avanzado

BEACOPP Y BEACOPP ESCALADO					
Fármaco	Dosis/m2 SC ESTÁNDAR	Dosis/m2 SC ESCALADO	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Doxorrubicina	25 mg	35	IV	Bolo	1
Ciclofosfamida	650	1250	IV	Infusión	1
Etopósido	100 mg/día	200 mg/día	IV	Infusión	1 a 3
Procarbazina	100 mg/día	100 mg/día	VO	Vía oral	1 a 7
Prednisolona	40 mg/día	40 mg/día	VO	Vía oral	1 a 14
Bleomicina	10 UI	10 UI	IV	Infusión	8
Vincristina	1.4 mg (máximo 2 mg)	1.4 mg (máximo 2 mg)	IV	Infusión: Dilución en 50 mL de solución salina 0.9%	8
Filgastrim	Solo si es necesario	5 g/día	SC	8 y hasta recuperación de neutrófilos > 1 x 10 ⁹ /L	

Dar ciclos cada 21 días (máximo 8 ciclos)

Régimen ambulatorio.

Considerar previo a quimioterapia banco de espermatozoides.

Agregar alopurinol 300 mg/día (100 mg/día si la depuración de creatinina es < 20 mL/min) las primeras 6 semanas.

Tratamiento antiemético: inhibidor 5-HT₃ + dexametasona el días 1 a 7.

Profilaxis antiinfecciosa con TMP-SMX y aciclovir.

Insuficiencia renal: (disminuir dosis de bleomicina y etopósido) a 75% con depuración de creatinina 12 a 60 mL/min y a 50% si es < 12 mL/min.

Insuficiencia hepática: (disminuir dosis de doxorrubicina, etopósido y vincristina) a 50% con BT es 1 a 2 veces mayor al VSN, a 25% si la BT es 2 a 4 veces el VSN. Omitir si la BT es mayor a 4 veces el VSN.

Evitar procarbazina si existe mielosupresión grave, reiniciarla a menor dosis.

Descontinuar procarbazina si se desarrolla parestesia, neuropatía, confusión, estomatitis o diarrea, reiniciarla a menor dosis.

Se administra tratamiento con NT > 1.5 x 10⁹/L y plaquetas > 100 x 10⁹/L.

Diferir tratamiento si los NT son < 1 x 10⁹/L y plaquetas < 50 x 10⁹/L, hasta que se alcancen los niveles comentados

Dann EJ, 2007

Cuadro-7 Esquemas de Quimioterapia de Segunda Línea para linfoma de Hodgkin en recaída

DHAP				
Fármaco	Dosis/m ² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Dexametasona	40 mg/día	VO	Vía oral	1 al 4
Cisplatino	100 mg	IV	Infusión 1 h Dilución en 500 mL de solución salina 0.9%	1
Citarabina (Ara-C)	2 g/m ² x 2	IV	Infusión en 3h cada 12 horas Dilución en 1L de solución salina 0.9%	2

Dar ciclos cada 21 a 28 días con apoyo de filgrastim según requerimiento.

Se dan 2 a 6 ciclos y se consolida habitualmente con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Moviliza células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica

Josting A, 2005

Cuadro-8

MINE				
Fármaco	Dosis/m ² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Mesna	1.33g	IV	En infusión 1 h simultáneo con ifosfamida c/24hrs	1 al 3
Ifosfamida	1.33g	IV	Infusión 1 h cada 24 h	1 al 3
Mitoxantrona	8mg	IV	Infusión 2 h	1
Etopósido	65mg	IV	Infusión 1 h cada 24 h	1 al 3

Es un esquema de movilización de células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica

Dar ciclos cada 28 días con apoyo de filgrastim según requerimiento. Se dan 2 a 3 ciclos seguidos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Fermé C, 2002

Cuadro-9

MINI-BEAM				
Fármaco	Dosis/m ² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Carmustina	60 mg	IV	Infusión 1 h Dilución en 250 mL de glucosa 5% Evitar almacenamiento en contenedores de PVC por > 24 h	1
Citarabina	100 mg/12 horas	IV	Infusión 30 minutos Dilución en 100 mL de solución salina 0.9%	2 al 5
Etopósido	75 mg	IV	Infusión en 1 h Dilución en solución salina 0.9%	2 al 5
Melfalán	30 mg	IV	Bolo en los primeros 30 minutos de reconstituido Dilución en 100 mL de solución salina 0.9%	6

Es un esquema de movilización de células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica
Se puede administrar un segundo ciclo en 4 a 6 semanas desde el primero, si los NT > 1 x 10⁹/L y plaquetas > 100 x 10⁹/L.

Schmitz N, 2002

Cuadro-10

ICE				
Fármaco	Dosis/m ² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Etopósido (VP16)	100 mg/día	IV	Infusión de 30 a 60 minutos Dilución en 500 mL de solución salina 0.9%	1 al 3
Carboplatino	Área bajo la curva 5 (800 mg máximo)	IV	Infusión de 1 h Dilución en 250 mL de solución salina 0.9%	2
Ifosfamida	5 g	IV	Infusión de 24 h Dilución en 1L de solución salina 0.9%	2
Mesna	5 g	IV	Infusión 24 h Mezclada con ifosfamida	2

Dar ciclos cada 14 días con apoyo de FEC-G según requerimiento

Se dan 2 ciclos de tratamiento

Habitualmente se consolida con transplante de células progenitoras hematopoyéticas

Moviliza células progenitoras a sangre periférica

Moskowitz C, 2001

Cuadro-11 Factores a tomar en cuenta para ofrecer TCTH

GRUPO DE PACIENTES	FACTORES
Recaída	Tiempo de recaída < de un año Estadio III-IV Anemia Síntomas B Estado físico malo
Refractario	Mal estado físico Edad > 50 años Falla en alcanzar la remisión aunque sea temporalmente Síntomas B Estadio III-IV
Candidatos a Trasplante Autólogo de Células Tallo Hematopoyéticas (TACTH)	Recaídas no tratadas previamente Respuesta a quimioterapia Albúmina sérica baja Anemia Edad Linfocitopenia Síntomas B Enfermedad extra-nodal Tiempo de recaída < de un año Estatus de la enfermedad al momento del TACTH Recaída de la enfermedad en región previamente irradiada

Kuruvilla J, 2011

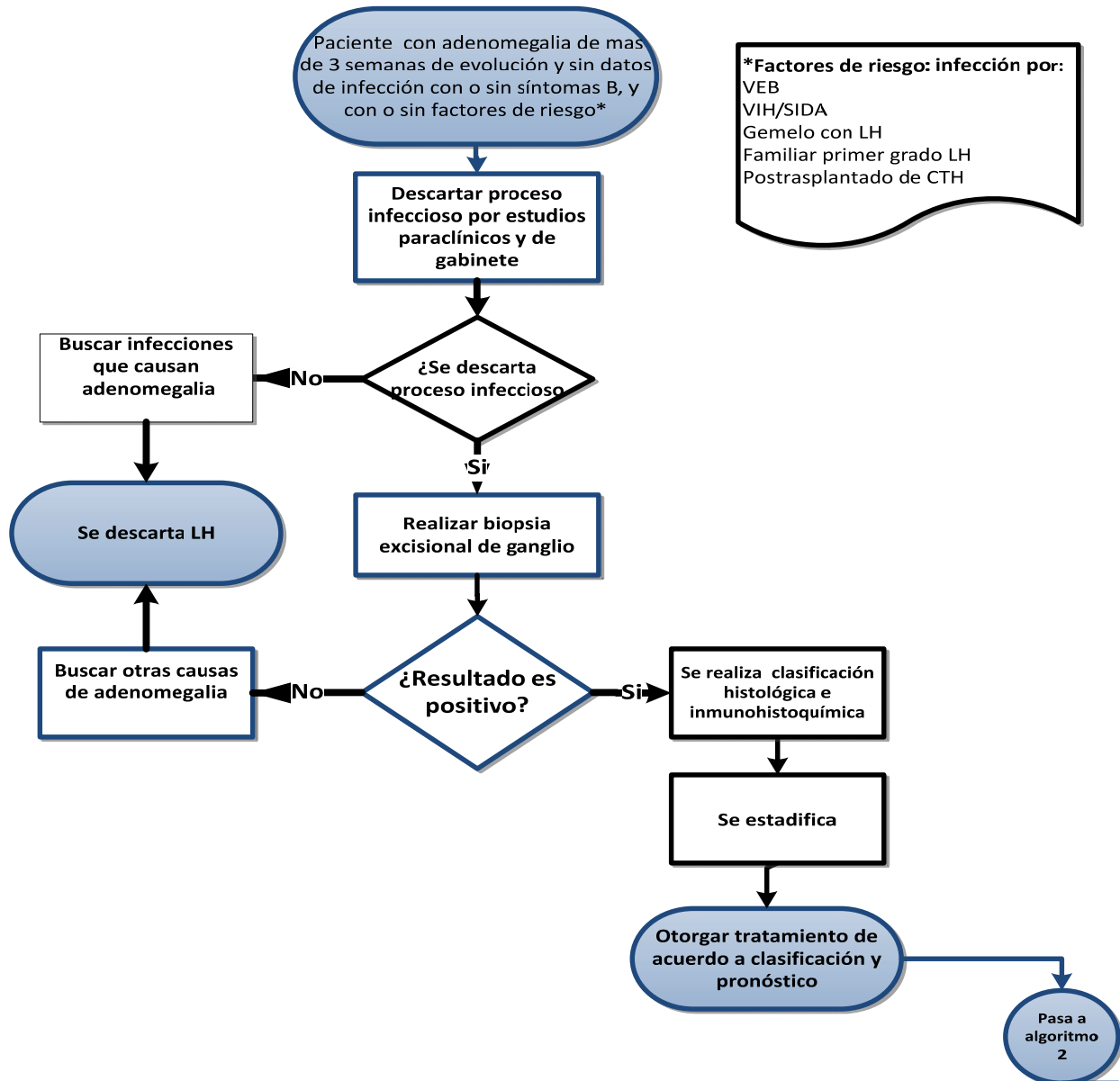
Cuadro-12 Respuesta a Tratamiento

RESPUESTA A TRATAMIENTO DE LINFOMAS HODGKIN PARA ESTUDIOS CLÍNICOS				
Respuesta	Definición	Adenomegalias	Hígado, bazo	Médula ósea
RC	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	a) LNH ávidos de FDG o PET positivo previo al tratamiento: negatividad en PET b) LNH de avidéz variable a FDG o PET negativo: negatividad en TAC	No palpables	Desaparición de la infiltración inicial; si la morfología es indeterminada la inmunohistoquímica deberá ser negativa
RP	Regresión de enfermedad medible y sin sitios nuevos	> 50% disminución en SPD de los 6 sitios más voluminosos; sin aumento de tamaño de otras adenomegalias. a) LNH ávidos de FDG o PET positivo previo al tratamiento: Uno o más PET positivos en sitio previamente involucrado b) LNH de avidéz variable a FDG o PET negativo: negatividad en TAC	> 50% disminución en SPD de adenomegalias (para un solo ganglio en su diámetro transversal mayor); sin 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) LNH ávidos de FDG o PET positivo previo al tratamiento: PET positivo en sitios previos de AT; no nuevos sitios en TAC o PET b) LNH de avidéz variable a FDG o PET negativo: sin cambios en el tamaño de lesiones previas en TAC		
ER o EP	Cualquier lesión nueva o incremento > 50% del tamaño mayor alcanzado en los sitios previamente involucrados	Aparición de nuevas lesiones >1.5cm en cualquier diámetro; > 50% de incremento en SPD en más de 1 ganglio, > 50% de incremento en el diámetro mayor de un ganglio previamente identificado de >1cm en su diámetro más pequeño Lesiones PET positivas si tiene linfoma con avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento	> 50% de incremento del tamaño mayor alcanzado de SPD de cualquier lesión previa	Involucro nuevo o recurrente

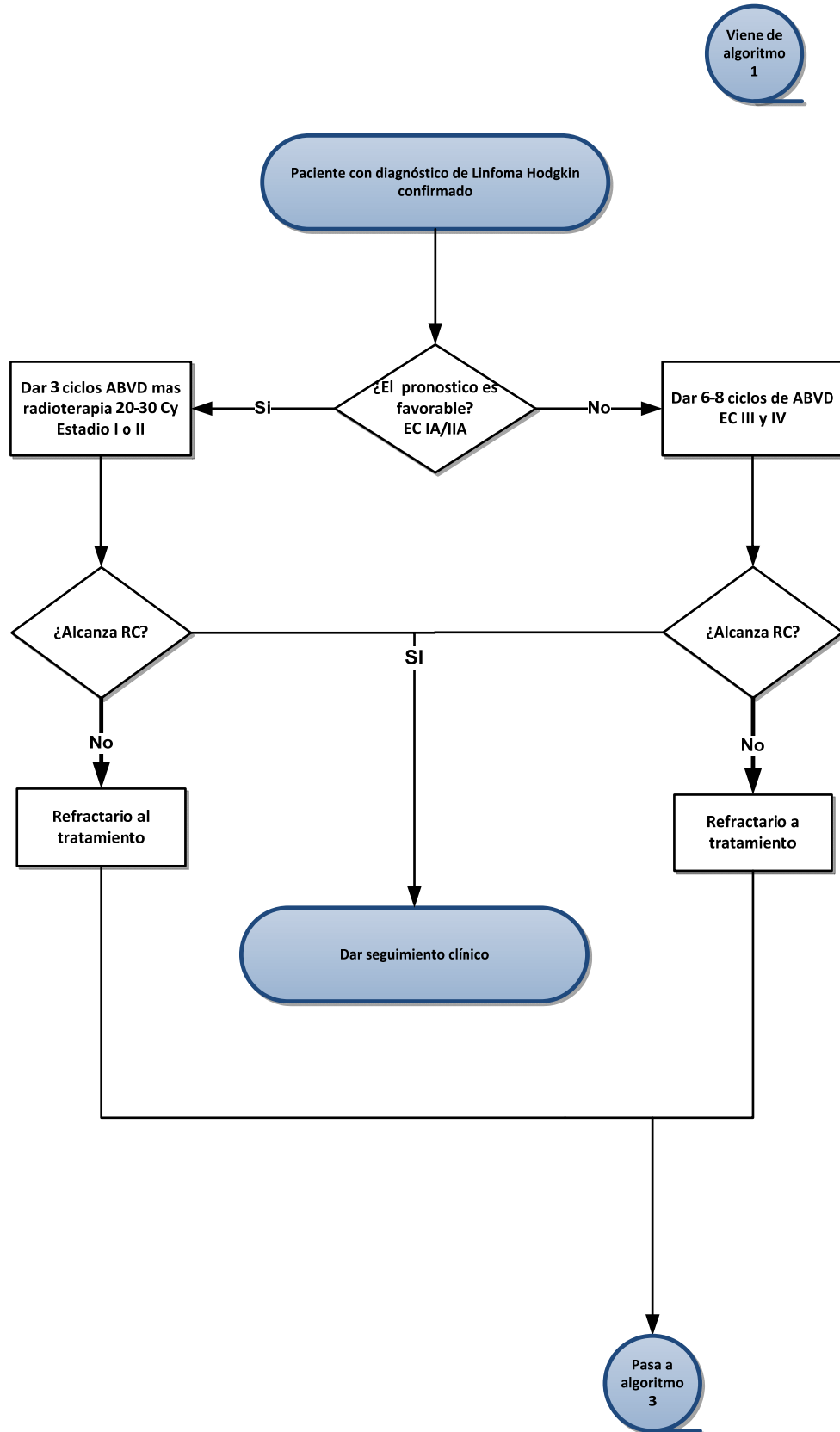
Abreviaturas: AT: actividad tumoral RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; ER: enfermedad en recaída, EP: enfermedad progresiva; SPD: suma del producto de los diámetros, FDG: fluorodeoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada; SPD: suma del producto de los diámetros. *Cheson B, 2007*

5.4. Diagramas de Flujo

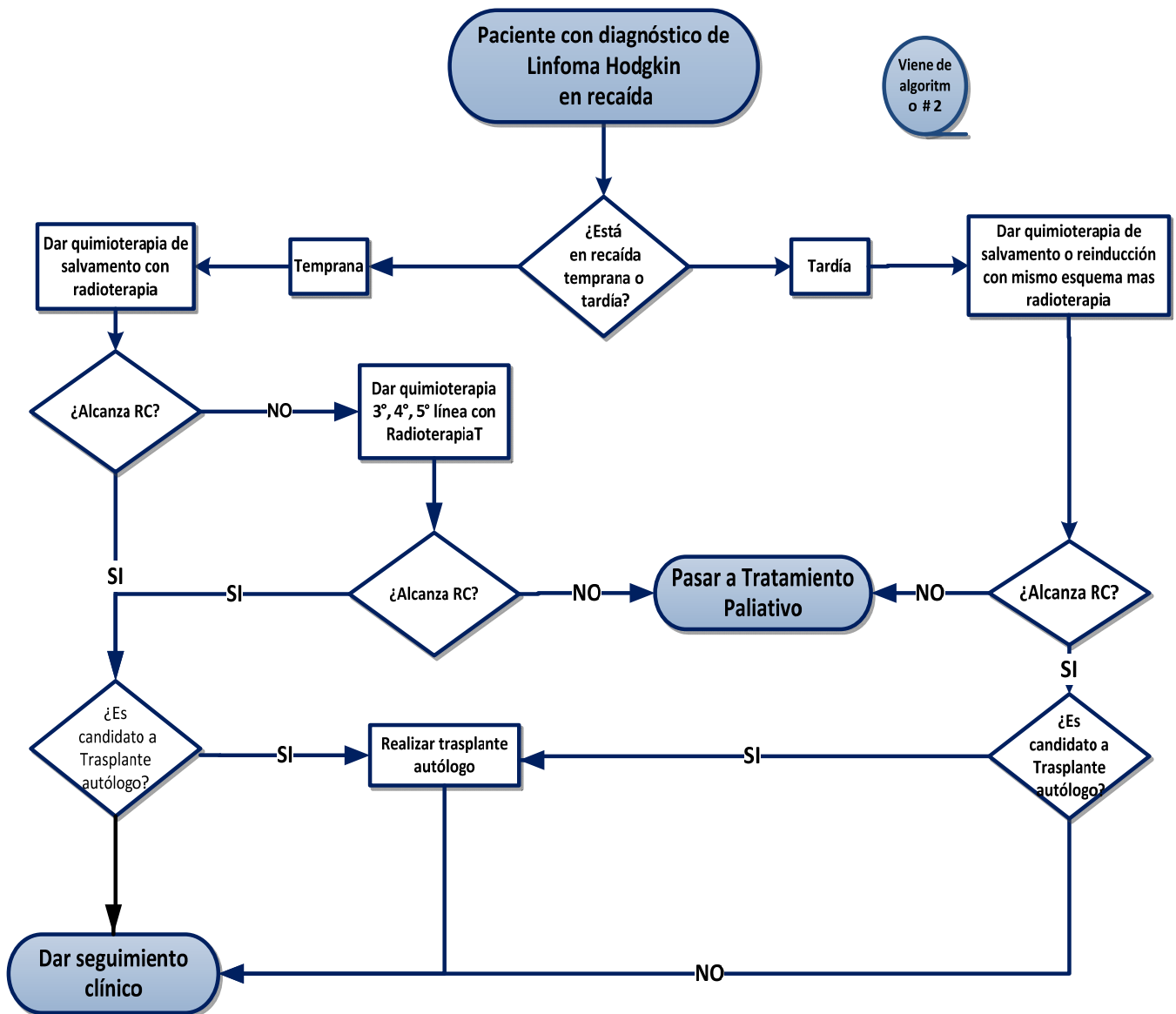
Algoritmo # 1



Algoritmo # 2



Algoritmo # 3



5.5. Listado de Recursos

5.5.1. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Linfomas de Hodgkin** del **Cuadro Básico de IMSS** y del **Cuadro Básico Sectorial**:

CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS							
CLAVE	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS RECOMENDADA	PRESENTACIÓN	TIEMPO	EFFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
010.000.1766.00	Doxorrubicina (intercalación con el DNA e inhibición de su síntesis)	Depende del esquema de quimioterapia	Frasco ampola de 10, 20 y 50 mg	Depende del esquema de quimioterapia	<p>Hematológicos: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia.</p> <p>Cardíacos: taquicardia sinusal, cambios en ondas T no específicos, bradicardia, miocardiopatía dilatada, miocarditis, pericarditis.</p> <p>Gastrointestinales: mucositis, estomatitis, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal.</p> <p>Dermatológicos: alopecia, hiperpigmentación, eritema, hipersensibilidad, urticaria</p> <p>Locales en sitio de aplicación: flebitis,</p>	<p>Efecto aplasante de médula ósea aditivo con otros quimioterápicos.</p> <p>Efecto cardiotoxico aditivo cuando se emplean conjuntamente: ciclofosfamida, taxanos, cisplatino, 5-fluororacilo.</p> <p>Exacerbación de cistitis hemorrágica provocada por ciclofosfamida.</p> <p>Exacerbación de hepatotoxicidad producida por 6-mercaptopurina.</p> <p>Exacerbación de toxicidad por</p>	<p>Embarazo y lactancia</p> <p>Hipersensibilidad al fármaco</p> <p>Insuficiencia hepática grave.</p> <p>Arritmias actuales, insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio</p> <p>Tratamientos previos con antraciclinas con dosis arriba de los niveles máximos permitidos</p> <p>Melosupresión persistente o estomatitis grave</p>

					tromboflebitis, fleboesclerosis, por extravasación: dolor local, celulitis, necrosis. Otros: astenia, conjuntivitis, hiperuricemia, amenorrea, azoospermia.	radioterapia a nivel cardíaco, piel e hígado. No debe mezclarse en la misma jeringa con heparina, 5 fluoracilo u otros fármacos citotóxicos.	
010.000.1767.00	Bleomicina (ruptura de DNA mono y bicatenario)	Depende del esquema de quimioterapia	Frasco ámpula de 15 unidades	Depende del esquema de quimioterapia	Hematológicos: trombocitopenia y leucopenia Cardiovasculares: fenómenos de Raynaud, hipotensión. Pulmonares: neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar. Gastrointestinales: estomatitis, náusea, vómitos, anorexia. Dermatológicos: hiperpigmentación, hiperqueratosis de manos y uñas, erupciones, alopecia, descamación. Locales en sitio de aplicación: flebitis Generales: fiebre, escalofríos y malestar general, anafilaxia	Disminuye la concentración de difenilhidantoína. La administración conjunta de cisplatino reduce la depuración de bleomicina. Disminuye la absorción de digoxina. Efecto aditivo nefrotóxico con aumento en la incidencia de broncoespasmo e hipotensión con la administración concomitante de anfotericina B. Efecto aditivo en daño pulmonar cuando se administran otros fármacos	Embarazo y lactancia Hipersensibilidad al fármaco Insuficiencia hepática, alteraciones pulmonares funcionales insuficiencia renal

						antineoplásicos.	
010.000.1770.00	Vinblastina (interrupción de división celular)	Depende del esquema de quimioterapia	Frasco ampola de 10 mg	Depende del esquema de quimioterapia	Hematológicos: neutropenia Cardiovasculares: fenómeno de Raynaud Gastrointestinales: estomatitis, glositis vómitos, náusea, anorexia, íleo paralítico. Dermatológicos: alopecia. Generales: anafilaxia	No debe diluirse con soluciones que modifiquen el pH entre 3.5 y 5.	Embarazo y lactancia Hipersensibilidad Neutropenia
010.000.3003.00	Dacarbazina (inhibe síntesis de RNA)	Depende del esquema de quimioterapia	Frasco ampola de 200 mg	Depende del esquema de quimioterapia	Hematológicos: leucopenia Gastrointestinales: náusea, vómitos, anorexia, insuficiencia hepática Nefrológicos: insuficiencia renal Dermatológicos: alopecia, rubor facial. Neurológicos: parestesias faciales. Generales: astenia	Efecto aditivo con otros quimioterápicos en relación a las alteraciones en médula ósea	Embarazo y lactancia Hipersensibilidad Varicela Herpes zóster Insuficiencia hepática grave Insuficiencia renal grave
010.000.1752.00 010.000.1753.00	Ciclofosfá-mida (alquilante del DNA e inhibe su síntesis)	Depende del esquema de quimioterapia	Frasco ampola de 200 y 500 mg	Depende del esquema de quimioterapia	Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipoprotrombinemia, anemia hemolítica Cardíacos: insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, miocardiopatía	El alopurinol incrementa la mielotoxicidad de la ciclofosfamida. El fenobarbital, la defenilhidantoína y el hidrato de cloral incrementan la concentración	Embarazo, lactancia Hipersensibilidad Insuficiencia hepática grave Insuficiencia renal grave

					<p>Pulmonares: fibrosis pulmonar intersticial</p> <p>Gastrointestinales: estomatitis, náusea, vómitos, anorexia, disgeusia, insuficiencia hepática</p> <p>Urinarios y nefrológicos: insuficiencia renal, cistitis hemorrágica</p> <p>Endócrinos y metabólicos: hiperuricemia, hipercalemia, hipocalemia, hiponatremia</p> <p>amenorrea, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, oligospermia, infertilidad.</p> <p>Dermatológicos: alopecia, erupciones</p> <p>Generales: fiebre, escalofríos y malestar general, anafilaxia.</p>	<p>de metabolitos activos de ciclofosfamida</p> <p>El cloramfenicol, las fenotiazinas y la imipramida inhiben el metabolismo de ciclofosfamida.</p> <p>Efecto aditivo cardiotoxico cuando se emplea conjuntamente doxorubicina. Prolonga el bloqueo neuromuscular de la succinilcolina. Provoca pruebas de Coombs positivas</p>	
010.000.4230.00	Etopósido (inhibe ciclo celular en fase S y G2)	Depende del esquema de quimioterapia	Frasco de ampola de 100mg	Depende del esquema de quimioterapia	<p>Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia y anemia</p> <p>Cardíacos: hipotensión.</p> <p>Gastrointestinales: estomatitis, náusea, vómitos, anorexia,</p>	<p>Potencia el efecto de cumarínicos. Reduce la absorción de difenilhidatoína. Junto con clozapina aumenta el riesgo de</p>	Embarazo y lactancia Hipersensibilidad Insuficiencia hepática grave Insuficiencia renal grave

					<p>insuficiencia hepática Dermatológicos: alopecia. Locales en sitio de aplicación: flebitis, tromboflebitis. Otros: anafilaxia.</p>	<p>neutropenia. El fenobarbital reduce la concentración plasmática de etopósido. La ciclosporina aumenta la concentración plasmática de etopósido.</p>	
010.000.1771.00	<p>Procarbazina (inhibe la síntesis de DNA, RNA y de proteínas así como la fase S del ciclo celular)</p>	<p>Depende del esquema de quimioterapia</p>	<p>Cápsulas de 50mg</p>	<p>Depende del esquema de quimioterapia</p>	<p>Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia, anemia hemolítica Pulmonares: derrame pleural. Gastrointestinales: náusea, vómitos, anorexia, estomatitis, boca seca, disfagia, estreñimiento, diarrea Neurológicos: neuropatía periférica, depresión, confusión, nistagmos Dermatológicos: exantema Otros: mialgias, artralgias</p>	<p>Junto con el alcohol presenta reacción tipo disulfiram. Los citotóxicos disminuyen la absorción de dacarbazina. Con el uso de clozapina incrementa el riesgo de neutropenia</p>	<p>Embarazo y lactancia Hipersensibilidad Insuficiencia hepática grave Insuficiencia renal grave Aplasia medular</p>
010.000.0472.00 010.000.0473.00	<p>Prednisona (antiinflamatorio esteroideo, linfo lítico)</p>	<p>Depende del esquema de quimioterapia</p>	<p>Tabletas de 5mg, y 50 mg</p>	<p>Depende del esquema de quimioterapia</p>	<p>Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia y anemia Cardíacos: hipertensión arterial, aterosclerosis, insuficiencia</p>	<p>El uso concurrente de fenobarbital, fenitoína, rifampicina o efedrina disminuyen el efecto de la prednisona</p>	<p>Hipersensibilidad</p>

					<p>cardíaca.</p> <p>Gastrointestinales: úlcera gástrica, úlceras esofágicas, pancreatitis, distensión abdominal</p> <p>Dermatológicos: piel frágil y fina, alteraciones en la cicatrización de heridas, urticaria, eritema facial, edema angioneurótico, estrías purpúricas.</p> <p>Neurológicas: crisis convulsivas, pseudo tumor cerebri, euforia, depresión, insomnio.</p> <p>Endocrinológicos y metabólicos: Hipocalcemia, retención de sodio, edema, síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal e hipofisaria, alteraciones menstruales, hiperglicemia, hiperlipidemia, infiltración de grasa hepática</p> <p>Osteomuscular: debilidad, miopatía, hipertrofia muscular, osteoporosis, fracturas de cuerpos vertebrales,</p>	<p>Efectos aditivos mineralo y glucocorticoides con la administración concomitante de estrógenos. El uso concomitante de diuréticos o anfotericina B pueden inducir hipocalcemia. Pueden incrementar o disminuir los efectos de los cumarínicos.</p> <p>Cardiotoxicidad con el uso de glucósidos cardíacos.</p> <p>Mayor riesgo de úlcera péptica con AINES</p> <p>Disminuye la concentración sérica de los salicilatos.</p> <p>Disminuye la respuesta a la somatotropina.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>necrosis aséptica de cabezas femorales y humerales, fracturas patológicas de huesos largos, rupturas tendinosas. Oftalmológicas: catarata subcapsular, glaucoma, exoftalmos. Otros: anafilaxia.</p>		
010.000.1768.00	Vincristina (inhibición de la formación de microtúbulos)	Depende del esquema de quimioterapia	Frasco ampola de 1 mg	Depende del esquema de quimioterapia	<p>Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia Cardíacos: hipotensión, hipertensión, en pacientes con radioterapia previa a mediastino: enfermedad arterial coronaria e infarto agudo al miocardio Gastrointestinales: estomatitis, náusea, vómitos, anorexia, coprostasis, estreñimiento. Urológicos: atonía de vejiga urinaria. Neurológicos: ataxia, coma, parálisis de nervios craneanos, arreflexia tendinosa profunda, neuropatía motora y sensorial, dolor neurítico, parestias,</p>	<p>Disminuye el efecto de la difenilhidantoína. El itraconazol aumenta sus efectos tóxicos neurológicos. La L-asparaginasa incrementa el efecto de vincristina.</p>	<p>Embrazo y lactancia Hipersensibilidad a Radioterapia a campos hepáticos Forma desmielinizante del síndrome de Charco-Marie-Tooth.</p>

					<p>parestias, convulsiones, cefalea. Dermatológicos: alopecia, dermatitis. Órganos de los sentidos: disminución de agudeza visual y auditiva, atrofia óptica, daño vestibular. Otras: fiebre, cefalea, dolor en mandíbula, anafilaxia, hiperuricemia.</p>		
010.000.5447.00	Mecloretamina (alquilante del DNA)	Depende del esquema de quimioterapia	Frasco ámpula de 10 mg	Depende del esquema de quimioterapia	<p>Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia y anemia Cardíacos: hipotensión. Respiratorios: Tos. Gastrointestinales: sabor metálico en boca, náusea, vómitos, anorexia, úlceras orales, diarrea. Neurológicos. Parestias, confusión. Dermatológicos: Alopecia. Locales en sitio de aplicación: necrosis. Generales: astenia, somnia.ncia. Otros: fiebre, acúfeno, hiperuricemia, anafilaxia,</p>	Efectos hematológicos aditivos con el uso concomitante de otros agentes quimioterápicos	Embarazo y lactancia Hipersensibilidad Insuficiencia renal grave Aplasia medular grave

					segundas neoplasias, amenorrea, artralgias, edema, tinitus.		
010.000.5432.00	Filgrastim (aumenta la producción y liberación de neutrófilos a partir de médula ósea)	5 a 10 g/kg/día	Frasco ámpula de 300 g	Depende del esquema de quimioterapia	Gastrointestinales: esplenomegalia, ruptura esplénica, hepatomegalia. Osteomusculares: Dolor óseo, mialgias. Vasculares: vadiculitis cutánea, enfermedad venooclusiva Estudios de laboratorio: Elevación de GGT, ácido úrico, DHL, fosfatasa alcalina Otros: Síndrome de Sweet, cefalea, eritema.	Exacerbación de neutropenia en caso de uso conjunto con 5 fluororacilo.	Hipersensibilidad Neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann)
010.000.2195.00	Ondansetrón (otros granisetron-4439/4441 palonosetrón-4437, tropisetron-5427) (inhibidor de los receptores 3 de serotonina 5HT3)	8 mg IV 30 a 60 minutos previos a quimioterapia, posteriormente 8 mg IV cada 12 horas	Frasco ámpula de 8 mg	Hasta por 5 días	Cardíacos: dolor torácico, arritmias, hipotensión, bradicardias. Gastrointestinales: estreñimiento Neurológicas: vértigo, crisis oculogiras, convulsiones, movimientos involuntarios. Otras: cefalea, elevación de AST y ALT, sensación de hipertermia en cabeza y en epigastrio, visión borrosa.	Antagoniza los efectos de tramadol. La rifampicina disminuye su efecto. La carbamazepina y la difenilhidantoína disminuyen su efecto.	Hipersensibilidad Oclusión intestinal

<p>010.000.5433.0 0 010.000.5433.0 1</p>	<p>Rituximab Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une al antígeno transmembranal CD 20 en los linfocitos B provocando reacciones inmunológicas</p>	<p>Depende del esquema de quimioterapia</p>	<p>SOLUCION INYECTABLE Cada frasco ampula contiene Rituximab 100 mg</p>	<p>Depende del esquema de quimioterapia</p>	<p>Náusea, vómito, fatiga, cefalea, prurito, exantema, broncoespasmo, angioedema, rinitis. hipotensión, rubor, arritmias cardiacas, exacerbación de angina de pecho o de insuficiencia cardíaca, trombocitopenia, neutropenia o anemia.</p>	<p>Con medicamentos mielosupresores aumentan sus efectos adversos</p>	
<p>010.000.5445.0 0 010.000.5445.0 1</p>	<p>Rituximab Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une al antígeno transmembranal CD-20 en los linfocitos B provocando reacciones inmunológicas</p>	<p>Depende del esquema de quimioterapia</p>	<p>Cada frasco ampula contiene Rituximab 500 mg</p>	<p>Depende del esquema de quimioterapia</p>	<p>Náusea, vómito, fatiga, cefalea, prurito, exantema, broncoespasmo, angioedema, rinitis, hipotensión, rubor, arritmias cardiacas, exacerbación de angina de pecho o de insuficiencia cardíaca, trombocitopenia, neutropenia o anemia.</p>	<p>Con medicamentos mielosupresores aumentan sus efectos adversos.</p>	
<p>010.000.4433.0 0</p>	<p>Mesna GeneralidadesPreviene la cistitis hemorrágica inducida por ifosfamida al reaccionar con los metabolitos tóxicos de este compuesto</p>	<p>Profilaxis de cistitis hemorrágica en pacientes que reciben ifosfamida o ciclofosfamida .</p>	<p>SOLUCIÓN INYECTABLE Cada ampolleta contiene: Mesna 400 mg Envase con 5 ampolletas con 4 ml (100 mg/ml).</p>	<p>Vía de Administración : Intravenosa. Adultos: 240 mg/m² de superficie corporal, administrados junto con el antineoplásico.Las dosis se repiten 4 a 8 horas después de la administración</p>	<p>Disgeusia, diarrea, náusea, vómito, fatiga, hipotensión.</p>	<p>Hipersensibilidad al fármaco y compuestos con grupos sulfhidrílicos. Precauciones: En trombocitopenia.</p>	

				del antineoplásico.			
--	--	--	--	------------------------	--	--	--

5.6. Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico(s) Clínico(s):	Linfoma de Hodgkin		
CIE-10:	C-81		
Código del CMGPC:			
TÍTULO DE LA GPC			Calificación de las recomendaciones
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO LINFOMAS DE HODGKIN EN POBLACIÓN ≥ 16 AÑOS AMBOS SEXOS. SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN			
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
Pacientes ≥ 16 años, (7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 7.10), ambos sexos.	Médicos especialistas 4.12, enfermería especializada 4.6.	Segundo y tercer nivel	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
DIAGNÓSTICO CLÍNICO			
Sospecha malignidad linfoide en presencia de adenomegalias cervical, axilar, inguinal, mediastinal, mesentérica, esplénica y otras periféricas; con o sin síntomas B: (fiebre, pérdida de peso, diaforesis, prurito) y lo confirma con biopsia por escisión del ganglio linfático			
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO			
Al paciente con linfoma de Hodgkin (LH) en estadios clínicos iniciales y con factores pronósticos favorables lo trata con 3 ciclos ABVD seguido de radioterapia a campo Involucrado en dosis de 20 - 30 Gy.			
Al paciente con recaída tardía pero no en el que presente resistencia primaria o recaída temprana lo re induce con el mismo esquema de quimioterapia			
Al paciente con LH asociado a VIH en estadio temprano, con o sin factores de riesgo, le indica AVBD en lugar de BEACOPP			
En personas con LH asociado a VIH toma en cuenta las interacciones medicamentosas y no utiliza AVBD mas inhibidor de proteasas de 2° generación.			
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO			
En LH de buen pronóstico sólo en casos de actividad tumoral voluminosa utiliza radioterapia como adyuvante			
En el paciente con LH < 60-65 años con enfermedad refractaria primaria o recaída temprana le prescribe quimioterapia de 2da línea para reducir carga tumoral, si es quimiosensible, se da quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas			
VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO			
Valora la respuesta después de 4 ciclos de tratamiento y posterior al último ciclo de quimioterapia y/o radioterapia			
Si no hay disponibilidad de PET-CT, evalúa la respuesta al tratamiento utilizando tomografía computarizada			
Al paciente que terminó tratamiento le realiza historia clínica, examen físico y laboratorios cada 3 meses durante el primer año de vida, cada 6 meses por 2 años y anualmente a partir del 3° año. No realiza CT scan de rutina, sólo lo utiliza para valorar la remisión completa al finalizar tratamiento, o para evaluar enfermedad residual			
CRITERIOS DE EVALUACIÓN			
Total de recomendaciones cumplidas (1)			
Total de recomendaciones no cumplidas (0)			
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)			
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado			
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)			
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)			

6. GLOSARIO

Enfermedad estable (EE): Falla para lograr RC/RP, pero sin llegar a ser enfermedad progresiva.

Enfermedad en recaída (ER) o progresiva (EP): Cualquier lesión nueva o incremento > 50% del tamaño mayor alcanzado en los sitios previamente involucrados.

Remisión completa (RC): Desaparición de toda evidencia de enfermedad.

Remisión parcial (RP): Regresión de enfermedad medible (> 50%) y sin sitios nuevos.

Supervivencia global (SG): Periodo de tiempo que abarca desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente por cualquier causa.

Supervivencia libre de evento (SLE): Periodo de tiempo que abarca desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de recaída, progresión, muerte o última visita.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ambinder RF. Epstein-barr virus and Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:204-9.
2. Aparicio J, Segura A, Garcerá S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1999 May;10(5):593-5.
3. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol*. 2007 Jun;18(6):1071-9.
4. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A, Fuchs M, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensified combined modality treatment with 2 Cycles of BEACOPP escalated followed by 2 cycles of ABVD and involved field radiotherapy (IF-RT) is superior to 4 cycles of ABVD and IFRT in patients with early unfavourable Hodgkin lymphoma (HL): An analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008; 112: 367.
5. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi P, Levis A, Marchetti M, Santoro A, Zinzani P, Tura S. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: Guidelines of the Italian Society of Hematology, The Italian Society of Experimental Hematology, and The Italian Group for the Bone Marrow Transplantation on initial work-up, Management, and follow-up. *Haematologica* 2009; 94:550-565.
6. Campo E, Swerdlow S, Harris N, Pileri S, Stein H and. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019-5032.
7. Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Spina M. HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009 Jan;4(1):3-10.
8. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos Göran, Glimelius B, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1466-74.
9. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al, Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 Feb 10; 25(5):579-586.
10. Corona G, Vaccher E, Spina M and Toffoli G. Potential hazard drug-drug interaction between boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2013, 27:1033-1039.
11. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, Haim N, Ben-Shachar M, Avivi I, et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood*. 2007 Feb 1;109(3):905-9.

12. Diehl V, Engert A, Re D. New strategies for the treatment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007 Oct;21(5):897-914. Review
13. Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011. 22 (Supplement 6): vi55–vi58.
14. Engert A and Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008 19 (Supplement 2): ii65–ii66.
15. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010, 21 (Supplement 5): v168–v171.
16. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: Final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3495-3502.
17. Evens A, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease, *Blood* 2014 Nov 27;124 (23): 3356-64.
18. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
19. Fermé C, Mounier N, Diviné M, Brice P, Stamatoullas A, Reman O, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):467-75.
20. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol.* 2009 Jun;146(1):91-4.
21. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):684-91.
22. Grogg K, Miller R, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *Clin Pathol.* 2007 Dec;60(12):1365–72.
23. Hentrich M, Berger M, Wyen C, Siehl J, Rockstroh JK, Müller M, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 20;30(33):4117-23.
24. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1324-32.
25. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Bello CM, Bierman PJ, et al. Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011 Sep 1;9 (9):1020-58.

26. Jost L. Hodgkin's disease: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2007, 18 (Supplement 2): ii53–ii54,
27. Jost LM, Stahel RA; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 1:i54-5.
28. Josting A, Rudolph C, Mapara M, Glossmann JP, Sieniawski M, Sieber M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol.* 2005 Jan;16(1):116-23.
29. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011 Apr 21; 117(16):4208-17..
30. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, Reece DE, Barnett MJ, Forrest DL, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood.* 2005 Aug 15;106(4):1473-8.
31. Mancao C, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A is a B-cell receptor mimic and essential for B-cell survival. *Blood.* 2007 Nov 15;110(10):3715-21.
32. Mani H, Jaffe E. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with newer insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009 Jun; 9(3): 206–216.
33. Martin-Subero JI, Klapper W, Sotnikova A, Callet-Bauchu E, Harder L, Bastard C, et al.. Chromosomal breakpoints affecting immunoglobulin loci are recurrent in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 2006 Nov 1; 66 (21):10332-8.
34. Mendler JH, Friedberg JW. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist.* 2009 Apr; 14(4):425-32.
35. Montes-Moreno S. Hodgkin's lymphomas: A tumor recognized by its microenvironment. *Adv Hematol.* 2011; 2011:142395.
36. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick E, Filippa DA, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001 Feb 1;97(3):616-23.
37. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma.V.1.2009. 02/02/10. www.nccn.org
38. Pavlovsky S, Corrado C, Pavlovsky MA, Prates V, Zoppegno L, Giunta M, et al. Prospective evaluation of the International Prognostic Score (IPS) in all stages of Hodgkin's lymphoma treated with ABVD plus involved-field radiotherapy (IFRT). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008; 112: 1454.

39. Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2008 Nov; 143(4):468-80.
40. Piccaluga PP, Agostinelli C, Gazzola A, Tripodo C, Bacci F, Sabattini E, et al. Pathobiology of Hodgkin lymphoma. *Adv Hematol*. 2011;2011: 920898
41. Proctor S, Jackson G, Lennard A, Angus B, Wood K, Lucraft H, et al. Strategic approach to the management of Hodgkin's disease incorporating salvage therapy with high-dose ifosfamide, etoposide and epirubicin: a Northern Region Lymphoma Group study (UK). *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i47-50.
42. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1598-607.
43. Raemaekers JM, van der Maazen RW. Hodgkin's lymphoma: news from an old disease. *Neth J Med*. 2008; 66: 457-66, No. 11.
44. Sasse S, Engert A. Hodgkin lymphoma. En Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME (eds). *Lymphoma. Pathology, Diagnosis and Treatment*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2007:89-110.
45. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2065-71.
46. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2008 Jan 1; 111(1):109-11.
47. Shimabukoro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, Balleisen L, Majunke P, Heil G, et al. A. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's Lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treatment within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:5739-45.
48. Sickinger MT, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N. Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 9; 1:CD010533.
49. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA non bulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004; 104:3483-3489.
50. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds). *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC: Lyon, 2008:322-334. 2011

51. Uldrick TS, Little RF How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015 Feb 19;125(8):1226-35.
52. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):203-12.
53. Younes A, Connors JM, Park SI, Fanale M, O'Meara MM, Hunder NN, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2013 Dec; 14(13):1348-56.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social**, institución que coordinó la elaboración de la guía, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades de **Salud Pública** que participó en los procesos de **verificación** su valiosa colaboración en esta guía.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria Coordinación Técnica Coordinación de UMAE	de	Excelencia	Clínica.
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero Coordinación Técnica Coordinación de UMAE	de	Excelencia	Clínica.

9. COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Jaime Antonio Zaldívar Cervera	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniestra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
	Jefa de Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de Área de Innovación de Procesos
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. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Brendha Rios Castillo	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

DIRECTORIO SECTORIAL DIRECTORIO DEL CENTRO DESARROLLADOR

Secretaría de Salud **Instituto Mexicano del Seguro Social**
Dr. José Narro Robles Dr. José de Jesús Arriaga Dávila
Secretario de Salud *Director de Prestaciones Médicas*

Instituto Mexicano del Seguro Social
Mtro. Mikel Arriola Peñalosa Dr. José de Jesús González Izquierdo
Directora General *Titular de la Unidad de Atención Médica*

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Lic. José Reyes Baeza Terrazas Dr. Jaime Antonio Zaldivar Cervera
Director General *Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad*

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia
Lic. Laura Vargas Carrillo Dr. Arturo Viniegra Osorio
Titular del Organismo SNDIF *Coordinador Técnico de Excelencia Clínica*

Petróleos Mexicanos
Dr. José Antonio González Anaya
Director General

Secretaría de Marina Armada de México
Almte. Vidal Francisco Soberón Sanz
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional
Gral. Salvador Cienfuegos Zepeda
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General
Dr. Leobardo Ruíz Pérez
Secretario del Consejo de Salubridad General

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

	Dr. Eduardo González Pier	Presidente
	Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud Dr. Pablo Antonio Kuri Morales	Titular
	Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud Dr. Guillermo Miguel Ruíz-Palacios y Santos	Titular
Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Dr. Gabriel Jaime O'Shea Cuevas	Titular
	Comisionado Nacional de Protección Social en Salud Dra. María de las Nieves García Fernández	Titular
	Secretaría Técnica del Consejo Nacional de Salud Dr. Leobardo Carlos Ruíz Pérez	Titular
	Secretario del Consejo de Salubridad General General de Brigada M. C. Daniel Gutiérrez Rodríguez	Titular
	Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional Contraalmirante SSN, M.C. Pediatra Rafael Ortega Sánchez	Titular
	Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México Dr. José de Jesús Arriaga Dávila	Titular
	Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social Dr. Rafael Manuel Navarro Meneses	Titular
	Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Dr. Marco Antonio Navarrete Prida	Titular
	Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos Lic. Mariela Amalia Padilla Hernández	Titular
	Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia Dr. Ricardo Camacho Sanciprián	Titular
	Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia Dr. José Meljem Moctezuma	Titular
	Comisionado Nacional de Arbitraje Médico Dr. Sebastián García Saisó	Titular
	Director General de Calidad y Educación en Salud Dr. Miguel Ángel Cedillo Hernández	Titular
	Director General de Evaluación del Desempeño Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
	Director General de Información en Salud M. en A. María Luisa González Rétiz	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
	Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Dr. Álvaro Emilio Arceo Ortíz	Titular 2016-2017
	Secretario de Salud y Director General del Instituto de Servicios Descentralizados de Salud Pública del Estado de Campeche Dr. Jesús Pavel Plata Jarero	Titular 2016-2017
	Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Nayarit Dr. Neftalí Salvador Escobedo Zoletto	Titular 2016-2017
	Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud del Estado de Puebla Dr. Enrique Luis Graue Wiechers	Titular
	Presidente de la Academia Nacional de Medicina Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Titular
	Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía Dr. Arturo Perea Martínez	Titular
	Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría Lic. José Ignacio Campillo García	Titular
	Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C. Dr. Ricardo León Bórquez M.C.A.	Asesor Permanente
	Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C. Dr. Francisco Hernández Torres	Asesor Permanente
	Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C. Lic. Alejandro Alfonso Díaz	Asesor Permanente
	Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C. Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
	Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud Dr. Jesús Ojino Sosa García	Secretario Técnico
	Secretario Técnico del Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica	