

CDU: 614+616-006+616.4(866)

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Linfoma de Hodgkin en adultos. Guía de práctica clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización; 2017.

88 p: tabs:gra: 18 x 25 cm

ISBN 978-9942-22-173-5

- | | |
|------------------|-----------------|
| 1. Salud pública | 6. Tamizaje |
| 2. Oncología | 7. Diagnóstico |
| 3. Cáncer | 8. Tratamiento |
| 4. Hematología | 9. Pronóstico |
| 5. Linfoma | 10. Seguimiento |

Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Av. República de El Salvador N36-64 y Suecia
Quito, Ecuador
Teléfono: (593-2) 381-4400
www.salud.gob.ec

Edición general: Dirección Nacional de Normatización, MSP

Esta guía de práctica clínica (GPC) ha sido adaptada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas expertos en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas para asistir a profesionales de la salud y pacientes en la toma de decisiones acerca del diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Estas recomendaciones son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

El equipo involucrado en la adaptación de la presente guía ha declarado no tener conflictos de interés y ha procurado ofrecer información completa y actualizada; sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en la evidencia científica, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de medicamentos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en octubre de 2017
ISBN 978-9942-22-173-5

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Cómo citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Linfoma de Hodgkin en adultos. Guía de práctica clínica. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2017. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Impresión: Editogran-Medios Públicos EP
Diseño, diagramación y corrección de estilo: Medios Públicos EP
Impreso en Ecuador - Printed in Ecuador



No

0017-2017

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 3 numeral 1, atribuye como deber primordial del Estado, garantizar sin discriminación alguna el efectivo goce de los derechos establecidos en ella y en los instrumentos internacionales, en particular la salud;
- Que,** la citada Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 32, dispone que: *“La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.”;*
- Que,** la Norma Suprema, en el artículo 361, ordena al Estado ejercer la rectoría del Sistema Nacional de Salud a través de la Autoridad Sanitaria Nacional, siendo responsable de formular la política nacional de salud, y de normar, regular y controlar todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector;
- Que,** la Ley Orgánica de Salud, en el artículo 4, prescribe que la Autoridad Sanitaria Nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de dicha Ley; siendo obligatorias las normas que dicte para su plena vigencia;
- Que,** mediante Decreto Ejecutivo No. 1293 del 06 de enero de 2017, el Presidente Constitucional de la República, nombró a la doctora Verónica Espinosa Serrano como Ministra de Salud Pública;
- Que,** con Acuerdo Ministerial No. 00004520, publicado en la Edición Especial del Registro Oficial No. 18 de 31 de marzo de 2014, se expidió el *“Estatuto Orgánico Sustitutivo de Gestión Organizacional por Proceso del Ministerio de Salud Pública”* mismo que establece como misión de la *“Dirección Nacional de Normatización: “Desarrollar y definir todas las normas, manuales, protocolos, guías y otras normativas relacionadas a la gestión de la salud, a fin de que el Ministerio ejerza la rectoría sobre el Sistema Nacional de Salud, garantizando la calidad y excelencia en los servicios; y, asegurando la actualización, inclusión y socialización de la normativa entre los actores involucrados”;*
- Que,** es necesario elaborar un instrumento que ayude al médico en la toma de decisiones clínicas sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del Linfoma Hodgkin en adultos, con la mayor evidencia científica disponible, con el fin de disminuir la variabilidad en el tratamiento, determinar el momento ideal del inicio del tratamiento, limitar la falla terapéutica para alcanzar un impacto positivo en la salud de los pacientes, su familia, la sociedad y los servicios de salud, de manera que limite la discapacidad, los costes de hospitalización y complicaciones derivadas de la enfermedad; y,



EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES LEGALES CONCEDIDAS POR LOS ARTICULOS 151 Y 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y EL ARTÍCULO 17 DEL ESTATUTO DEL RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

ACUERDA:

- Art.1.-** Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica “**Linfoma de Hodgkin en adultos**”.
- Art.2.-** Disponer que la Guía de Práctica Clínica “**Linfoma de Hodgkin en adultos**”, sea aplicada a nivel nacional, como una normativa de carácter obligatorio para el Sistema Nacional de Salud.
- Art.3.-** Publicar la citada Guía de Práctica Clínica “**Linfoma de Hodgkin en adultos**”, en la página web del Ministerio de Salud Pública.

DISPOSICIONES FINALES

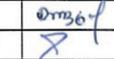
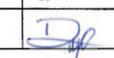
PRIMERA.- De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud a través de la Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, Dirección Nacional de Hospitales; y, a la Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud, a través de la Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud.

SEGUNDA.- El presente Acuerdo Ministerial, entrará en vigencia partir de su publicación en el Registro Oficial.

DADO EN LA CIUDAD DE QUITO, DISTRITO METROPOLITANO, a 23 FEB. 2017


Dra. Verónica Espinosa Serrano
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA



	Nombre	Área	Cargo	Sumilla
Aprobado	Dr. Fernando Cornejo	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministro	
	Dra. Jakeline Calle	Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud Pública	Subsecretaria	
	Dra. Sonia Brazales	Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos	Directora	
Solicitado y aprobado	Dra. Martha Gordón	Dirección Nacional de Normatización	Directora	
Revisado	Dra. Elisa Jaramillo	Coordinación General de Asesoría Jurídica	Coordinadora	
	Abg. Isabel Ledesma	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Directora	
	Abg. Alexandra Arteaga		Analista	
Elaboración de la GPC	Md. David Armas	Dirección Nacional de Normatización	Analista	

Autoridades del Ministerio de Salud Pública

Dra. Verónica Espinosa, Ministra de Salud Pública
Dr. Fernando Cornejo, Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud
Dra. Jakeline Calle, Subsecretaria Nacional de Gobernanza de la Salud
Dr. Paúl Proaño, Subsecretario de Provisión de Servicios de Salud
Dra. Martha Gordón, Directora Nacional de Normatización

Equipo de redacción y autores

Dra. Elena Buenaño, médica hematóloga, SOLCA, Quito
Dra. Amparo Rodríguez, médica hematóloga, SOLCA, Quito
Dr. Luis de los Reyes, médico radioterapeuta, SOLCA, Quito
Dra. Olga González, médica general, residente UCI, SOLCA, Quito
Dr. Galo Echeverría, médico general, residente Hematología, SOLCA, Quito
Dr. David Morejón, médico posgradista Medicina Interna, IESS, Quito
Dr. Alexander Imbacuán, médico general, residente Hematología, SOLCA, Quito
Md. David Armas, médico general, analista DNN, MSP, Quito

Equipo de colaboradores

Dr. Maximiliano Ontaneda, médico oncólogo, SOLCA, Quito
Dra. Tania Soria, médica oncóloga, SOLCA, Quito
Dr. Wagner Romero, médico general, posgrado de Cirugía General, MSP, Quito
Dr. Raúl Almeida C., médico general, residente Imagenología Hospital José Carrasco Arteaga, IESS, Cuenca
Bqf. Jessica Medina, Quito

Equipo de revisión y validación

Dra. María Trujillo, hematóloga, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito
Dr. Teodoro Chisesi, hematólogo, SOLCA, Guayaquil
Dra. Andrea Moreno, oncóloga, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito
Dra. Paulina Vásquez, hematóloga, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito
Dr. Diego Cantuña, hematólogo, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1, Quito.
Dra. Oderay Larrea, oncóloga, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito
Dra. Carmen Sánchez, oncóloga, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito
Dr. Paúl Vargas, oncólogo, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito
Dra. María Isabel León, oncóloga, SOLCA, Cuenca
Dr. Nicolás Jara, hematólogo oncólogo, Sociedad Ecuatoriana de Hematología, Quito
Dra. Paulina Irigoyen, oncóloga, Hospital Quito N° 1 Policía Nacional, Quito
Dr. Fernando Camacho, anatomopatólogo, SOLCA, Guayaquil

Dra. Katherine García, oncóloga, SOLCA, Guayaquil
Dr. Hernán Lupera, oncólogo, Hospital Metropolitano, Quito
Dr. Byron Álvarez, radioterapeuta, SOLCA, Cuenca
Dra. Carmita Medina, internista, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1, Quito
Dr. Héctor Montalvo, médico familiar, Hospital Vozandes, Quito
Dr. Carlos García, internista, Hospital de los Valles, Quito
Dr. Fernando Checa, oncólogo, Hospital de los Valles, Quito
Dr. Wilson Tixi, oncólogo, Hospital Abel Gilbert Pontón, Guayaquil
Dra. Paulina Vásquez, hematóloga, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito
Dra. Iralda Espinoza, hematóloga, SOLCA, Cuenca
Dr. Ramiro Tixi, oncólogo, Hospital Quito N° 1 Policía Nacional, Quito
Dra. Elizabeth Vallejo, internista, Hospital Quito N° 1 Policía Nacional, Quito
Bqf. Silvia Álvarez Freire, especialista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Quito
Dra. Ximena Raza, magíster en Salud Pública, Coordinadora, Dirección Nacional de Normatización
Bqf. Patricia Rojas, especialista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Quito
Qf. Jacob Flores, analista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Quito
Lcda. Ximena Pinto, especialista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Quito
Bq. Cl. Brenda Atti, analista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Quito

Contenido

1. Descripción de esta guía de práctica clínica (GPC)	11
2. Clasificación internacional de enfermedades (CIE-10)	12
3. Preguntas que responde esta guía	12
4. Introducción	13
5. Justificación	13
6. Objetivo general	13
7. Objetivos específicos	13
8. Alcance	14
9. Glosario de términos académico-científicos	14
10. Aspectos metodológicos	16
11. Evidencias y grados de recomendación	17
12. Historia natural de la enfermedad y pronóstico	17
13. Clasificación de linfoma de Hodgkin	20
14. Evidencias y recomendaciones	21
14.1 Sospecha diagnóstica	21
14.2 Confirmación diagnóstica	22
14.3 Tratamiento de linfoma de Hodgkin clásico	24
14.3.1 Estadio limitado	24
14.3.2 Estadio intermedio	25
14.3.3 Estadio avanzado	25
14.3.4 Tratamiento de recaída de enfermedad	26

14.4 Tratamiento de linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico	27
14.4.1 Estadio IA sin factores de riesgo	27
14.4.2 Otros estadios	27
14.4.3 Tratamiento de recaída de linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico	28
14.5 Evaluación de la respuesta de linfoma de Hodgkin (clásico y nodular de predominio linfocítico) (ver anexo 5)	28
14.6 Seguimiento	29
14.7 Situaciones especiales, embarazo	29
15. Abreviaturas	30
16. Símbolos y signos usados en esta guía	32
17. Referencias	32
18. Anexos	49
Anexo 1 Declaración prisma	49
Anexo 2. Nivel de evidencia y grado de recomendación	50
Anexo 3. Definiciones de regiones nodales linfáticas	51
Anexo 4. Criterios de Deauville para la PET/TC	51
Anexo 5. Revisión de criterios para la evaluación de respuesta	52
Anexo 6. Complicaciones posteriores al tratamiento del linfoma de Hodgkin	55
Anexo 7. Medicamentos avalados para esta guía	57
Anexo 8. Dispositivos médicos	82
Anexo 9. Principios de radioterapia para aplicar en esta guía	84

1. Descripción de esta guía de práctica clínica (GPC)

Título de la guía	Linfoma de Hodgkin en adultos
Organización desarrolladora	Ministerio de Salud Pública del Ecuador Dirección Nacional de Normatización Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), Quito
Código-CIE 10	C81 Enfermedad de Hodgkin
Categoría de la guía	Primer nivel de atención: tamizaje. Segundo y tercer nivel de atención: diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento.
Profesionales a quienes va dirigida	Esta guía está dirigida a profesionales involucrados en la atención de pacientes con linfoma de Hodgkin en edad adulta, tales como: hematólogos, oncólogos, radiooncólogos, intensivistas, médicos generales, familiares, emergenciólogos, internistas, patólogos, imagenólogos, cirujanos, gastroenterólogos, genetistas, otros profesionales de la salud, trabajadores sociales.
Otros usuarios potenciales	Quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento, gerencia y dirección de servicios de salud de todos los niveles de atención, auditores médicos, educadores sanitarios y profesionales de salud en formación.
Población blanco	Adultos
Intervenciones y acciones consideradas	Tamizaje, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento
Metodología	Esta guía fue adaptada mediante la metodología ADAPTE 2.0 [1] y AGREE II [2], a partir del siguiente documento: <ul style="list-style-type: none"> - <i>ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Supl 3:iii70-5 [3].</i> - <i>National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma, versión 2.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015 May;13(5):554-86 [4].</i> Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia publicada en el período 2009-2016, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso y validación del manejo farmacológico.
Validación	Validación del protocolo de búsqueda y guía para adaptar. Método de validación GPC: revisión por pares (<i>peer-review</i>) Validación: Dirección de Normatización, Sistema Nacional de Salud y departamentos afines.
Fuente de financiamiento	Ministerio de Salud Pública del Ecuador Dirección Nacional de Normatización Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), Quito
Conflictos de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado no tener conflictos de interés en relación con la información, objetivos y propósito de la presente GPC.
Actualización	A partir de la fecha de edición, cada tres años o según el avance científico en el tema o el estado del arte en este asunto.

2. Clasificación internacional de enfermedades (CIE-10)

Enfermedad de Hodgkin: <i>Incluye: los tipos morfológicos clasificables en M965-M966 con código de comportamiento /3</i>	
C81	
C81.0	Enfermedad de Hodgkin con predominio linfocítico Predominio linfocítico histiocítico
C81.1	Enfermedad de Hodgkin con esclerosis nodular
C81.2	Enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta
C81.3	Enfermedad de Hodgkin con depleción linfocítica
C81.7	Otros tipos de enfermedad de Hodgkin
C81.9	Enfermedad de Hodgkin, no especificada

3. Preguntas que responde esta guía

1. ¿Cuáles son las características clínicas del linfoma de Hodgkin?
2. ¿Qué exámenes de laboratorio e imagen se requieren ante la sospecha de linfoma de Hodgkin?
3. ¿Cuáles son los criterios de referencia para la atención del paciente con sospecha de linfoma de Hodgkin?
4. ¿Cuál es el examen de elección para la confirmación del diagnóstico de linfoma de Hodgkin?
5. ¿Cuál es la importancia del estudio histopatológico e inmunohistoquímica en el linfoma de Hodgkin?
6. ¿Cómo determinar el estadio clínico del linfoma de Hodgkin?
7. ¿Cuáles son los exámenes de laboratorio especiales ante la confirmación de linfoma de Hodgkin?
8. ¿Cuáles son los estudios de imagen ante la confirmación de linfoma de Hodgkin?
9. ¿Cuál es el valor de realizar biopsia de médula ósea?
10. ¿Qué otros estudios se deben realizar antes de iniciar el tratamiento?
11. ¿Cuáles son los factores de riesgo de linfoma de Hodgkin?
12. ¿Cuándo y qué tipo de tratamiento de inducción se debe utilizar de acuerdo al diagnóstico histopatológico y estadio clínico?
13. ¿Cuáles son los criterios para determinar la respuesta al tratamiento?
14. ¿Qué tratamiento se debe utilizar ante la recaída, refractariedad o progresión de la enfermedad?
15. ¿Qué pacientes deben ser considerados para trasplante de progenitores hematopoyéticos?
16. ¿Qué exámenes se debe solicitar para realizar controles de seguimiento?
17. ¿Cuáles son las consideraciones especiales que se debe tomar en la paciente embarazada que presente linfoma de Hodgkin?

4. Introducción

Los linfomas son neoplasias del sistema linfohematopoyético que comprenden los ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, amígdalas, timo, placas de Peyer y linfa; sin embargo, pueden afectar a cualquier órgano. Su clasificación es compleja, pues toma en cuenta características morfológicas, genéticas e inmunológicas, conjuntamente con manifestaciones clínicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce dos grupos, linfoma Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH) [5].

De acuerdo al Instituto Nacional de Cáncer (NCI por sus siglas en inglés), en Estados Unidos, en 2015, se calcularon 80 900 casos nuevos y 20 940 defunciones. De estos casos, 9050 correspondieron a linfoma Hodgkin (LH) y 71 850 correspondieron a linfoma no Hodgkin (LNH); en cuanto a las defunciones, el LH produjo 1150 muertes y el LNH, 19 790 [6].

Los linfomas, en relación al mundo y los países de Latinoamérica, ocupan el puesto número 14 en hombres y el 12 en mujeres de acuerdo a la Agencia Internacional de Registro de Cáncer (IARC por sus siglas en inglés); para Ecuador, la tasa de mortalidad en 2012 fue de 107,9 por 100 000 habitantes, de acuerdo a la OMS [5].

Entre los factores de riesgo para el linfoma, se encuentra la edad, sexo, infecciones bacterianas y virales, trastornos de inmunodeficiencia, radiación, trastornos autoinmunes, tratamiento previo con citotóxicos y trasplante de órganos [7-10].

5. Justificación

La realización de esta guía de práctica clínica permitirá, al profesional de la salud, abordar el diagnóstico, los estudios de estadiaje y el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin, promoviendo el uso de recomendaciones basadas en evidencia científica disponible, con el fin de tener una herramienta amigable en el proceso de toma de decisiones clínicas y las intervenciones terapéuticas más apropiadas en cada nivel de atención de acuerdo a las condiciones de cada paciente.

6. Objetivo general

Brindar a los profesionales de la salud recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del linfoma de Hodgkin del adulto en todos los niveles de atención.

7. Objetivos específicos

1. Reconocer de manera oportuna y eficiente los signos y síntomas relacionados con el linfoma de Hodgkin para lograr un diagnóstico preciso.
2. Establecer los criterios de referencia, para el paciente adulto con sospecha y diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

3. Identificar los grupos de riesgo de linfoma de Hodgkin para determinar el tratamiento adecuado y oportuno.
4. Brindar manejo integral y el seguimiento a los pacientes adultos con linfoma de Hodgkin.

8. Alcance

Esta guía está dirigida al amplio grupo de profesionales involucrados en la atención directa de salud de adultos en los diferentes niveles de atención del Sistema Nacional de Salud (SNS).

9. Glosario de términos académico-científicos

Linfoma: es un término general para varias enfermedades neoplásicas del tejido linfoide [11].

Linfoma de Hodgkin (LH): enfermedad maligna caracterizada por el crecimiento progresivo de los ganglios linfáticos, y/o bazo o tejido linfoide general. En la variante clásica, generalmente están presentes células grandes multinucleadas de Hodgkin y las de Reed-Sternberg; en el nodular de predominio linfocitario, se observan células linfocitarias e histiocitos [12].

Linfoma no Hodgkin (LNH): grupo de tumores malignos del tejido linfoide que difieren del linfoma de Hodgkin, siendo más heterogéneos con respecto del linaje de células malignas, curso clínico, pronóstico y tratamiento. La única característica común entre las diferentes variedades de linfoma no Hodgkin es la ausencia de células gigantes de Reed-Sternberg, que es una característica del linfoma de Hodgkin [13].

Quimioterapia: son sustancias químicas usadas como tratamiento para destruir células cancerosas, que se difunden a la totalidad del organismo y atacan las localizaciones visibles del cáncer y los focos no detectados; además resultan tóxicos para los tejidos sanos, en especial aquellos en los que las células se dividen rápidamente; este daño causa los efectos secundarios de la quimioterapia [14,15].

Radioterapia: uso de las radiaciones ionizantes para el tratamiento de las neoplasias malignas y algunas condiciones benignas [16].

Punción aspiración con aguja fina (PAAF) (citología): uso de aguja fina (calibre 22), (0,8 mm) para extraer muestras de fluidos o tejidos del cuerpo vivo para su análisis en el laboratorio de patología y para el diagnóstico de la enfermedad [17].

Biopsia core: uso de agujas por lo general de calibre mayor a 14 (2,10 mm) para extraer muestras de tejido lo suficientemente grandes como para conservar la arquitectura celular para el examen de patología [18].

Tomografía por emisión de positrones (PET scan): técnica de imágenes que usa compuestos marcados con radionucleidos emisores de positrones de corta duración (tales como el carbono-11, nitrógeno-13, oxígeno-15 y flúor-18) para medir el metabolismo celular. Ha sido útil en el estudio de los tejidos blandos, como el sistema cardiovascular, el cerebro y como examen complementario en el cáncer [19].

Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET / TC): técnica de imágenes en la cual se combina la tomografía computarizada y el PET *scan* con el fin de dar información más detallada acerca de la función y ubicación anatómica de las células cancerígenas [20,21].

Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo: transferencia de células madre hematopoyéticas desde la médula ósea o sangre al mismo individuo [22].

Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico: uso de células progenitoras hematopoyéticas recogidas de un pariente o donante no relacionado [23].

Trasplante en tándem: son los dos trasplantes autólogos de forma consecutiva conocidos como trasplantes en tándem o autotrasplante doble [24].

Anticuerpos monoclonales: tipo de proteína producida en el laboratorio que se puede unir a receptores celulares específicos incluso a las células cancerosas. Existen diferentes tipos, los mismos se pueden usar solos o para transportar medicamentos, toxinas o materiales radiactivos [25].

Biopsia: es un procedimiento empleado para poder llegar al diagnóstico de una determinada lesión. Consiste en la extracción de un fragmento del tejido para su estudio en el laboratorio de anatomía patológica [26,27].

Biopsia excisional: biopsia en la cual toda la masa sospechosa es extraída para su estudio histopatológico [25].

Biopsia insicional: biopsia en la cual solo una parte de la masa sospechosa es extraída para su examen histopatológico [25].

Marcadores de diferenciación leucocitaria (CD): antígenos de diferenciación que son parte de los leucocitos de los mamíferos. (CD "*cluster of differentiation*" por sus siglas en inglés) [28].

Recaída temprana: es la reaparición de la enfermedad comprendida entre el período de tiempo de más de 3 meses, pero menos de 12 meses después de la finalización del tratamiento de primera línea [29,30].

Recaída tardía: es la reaparición de la enfermedad que se presenta después de los 12 meses de finalizado el tratamiento [29,30].

Refractariedad de enfermedad: es la progresión de la enfermedad durante el tratamiento de inducción o la presencia de respuesta parcial o transitoria (menos de 60 días) [31].

Radioterapia a campo involucrado (*involved-field radiation therapy* (IFRT por sus siglas en inglés)): comprende la administración de radiación solo en aquellas áreas del cuerpo comprometidas por el linfoma [32].

Radioterapia a sitio involucrado (*involved site radiation therapy* (ISRT por sus siglas en inglés)): comprende la administración de radiación al sitio comprometido principalmente solo nódulos linfáticos afectados por la enfermedad de Hodgkin [32].

10. Aspectos metodológicos

La presente guía está elaborada con las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles para el manejo de los linfomas de Hodgkin en pacientes adultos

El equipo de redacción de la guía comprende un grupo interdisciplinario de profesionales colaboradores de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) de Quito y la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública.

La metodología de esta guía se elaboró mediante la herramienta ADAPTE 2.0 [1] que permite promover el desarrollo y el uso de guías de práctica clínica mediante la adaptación de las directrices existentes. Se utilizaron 14 herramientas que facilitaron el proceso de adaptación de la guía. Todos los miembros del equipo de redacción declararon no tener conflictos de interés.

El tema de la guía se seleccionó mediante la calificación de los criterios del baremo [33] de acuerdo a su prioridad. La presente guía tiene prioridad media para el Sistema Nacional de Salud.

Se formularon preguntas sobre la base del formato PICO (paciente, intervención, comparación y resultado) [34]. Estas preguntas clínicas se ejecutaron para guiar la información científica del proceso de búsqueda y facilitar el desarrollo de las recomendaciones por el equipo de redacción de la guía dirigidas al diagnóstico, tratamiento y pronóstico de linfoma de Hodgkin en pacientes adultos. Fueron estructuradas y revaloradas por el equipo técnico del grupo redactor de la guía.

El equipo de redacción de la guía estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de guías de práctica clínica, a partir de las preguntas clínicas formuladas en las siguientes bases de datos: Fistera, Guidelines International Networks, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Clinical Excellence, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network. También realizó un proceso específico de búsqueda en Medline-Pubmed, Trip database, Cochrane Library.

El equipo de redacción de la guía seleccionó como material de partida guías de práctica clínica con los siguientes criterios de inclusión:

1. Idioma inglés, español.
2. Metodología de medicina basada en evidencias (metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados).
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones.
4. Publicación y actualización reciente (2009-2016).

Se encontraron 1466 documentos obtenidos por medio de búsquedas en bases de datos y 34 documentos identificados con otros recursos como sitios y documentos de soporte para el proceso de adaptación (Google); en total, 1500 registros, de los cuales se excluyeron seis duplicados, 1466 textos incompletos, ninguno por la calidad metodológica. El total de cinco guías de linfoma en adultos fueron calificadas con el instrumento AGREE II [2] y son la base para la construcción de la presente guía (ver anexo 1).

11. Evidencias y grados de recomendación

En este documento, el lector encontrará, al margen derecho de las páginas, la calidad de la evidencia y/o el grado de fuerza de las diferentes recomendaciones presentadas. Las mismas se encuentran sustentadas por evidencia calificada. Para la evidencia y recomendación se colocó la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación (ver anexo 2).

El símbolo "✓" representa un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de redacción de la guía acuerda. Por lo general, son aspectos prácticos sobre los que se quiere hacer énfasis y para los cuales probablemente no existe suficiente evidencia científica que los sustente. Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Símbolos empleados en esta GPC

Evidencia	E
Recomendación	R
Punto de buena práctica	✓

12. Historia natural de la enfermedad y pronóstico

Antes del desarrollo de drogas de quimioterapia citotóxica, terapia biológica y técnicas avanzadas de radioterapia, los linfomas eran enfermedades intratables e incurables con pronóstico malo a corto y largo plazo [35].

Los linfomas son enfermedades malignas extremadamente heterogéneas con múltiples subtipos histológicos, lo que condiciona la presentación clínica, así como el tratamiento, pronóstico y expectativa de vida [36].

El LH es una neoplasia poco común, que se presenta en nuestro medio en el 8 % de todos los linfomas, con un doble pico de incidencia entre los 20 y 40 años y luego de los 60 años, y es más frecuente en hombres [5].

Esta enfermedad se manifiesta con el crecimiento progresivo de adenopatías indoloras por lo general en región cervical, axilar e inguinal. Puede estar acompañada de fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, y se presenta también en algunas ocasiones tos, disnea, dolor torácico, astenia, prurito, también dolor abdominal y sensación de plenitud gástrica [37-39].

El diagnóstico se lo realiza sobre la base de la sintomatología descrita en los estudios complementarios y biopsia (principalmente estudio histopatológico e inmunohistoquímico de uno de los ganglios u órganos afectados). Una vez establecido el diagnóstico, se realiza la estadificación de la enfermedad y se establece el tratamiento con quimioterapia y radioterapia [40-41].

El pronóstico de los linfomas difiere según su tipo y se basa en diferentes escalas. Por ejemplo:

- En el linfoma de Hodgkin, el pronóstico depende del estadio clínico (tabla 1) y de otros factores de riesgo como: enfermedad voluminosa (*bulky*), determinación de albúmina, conteo de linfocitos, hemoglobina, edad, sexo, síntomas B (fiebre, diaforesis, pérdida de peso), entre otros, por lo que se ha diseñado escalas pronósticas tales como: Escala de pronóstico internacional (IPS) (tabla 2), NCCN, NCIC/ECOG, GHSG y EORTC (tabla 3) [42].
- En el linfoma no Hodgkin, se toman en cuenta algunos factores tales como: la edad, el estadio clínico, niveles de deshidrogenasa láctica (LDH), la escala de ECOG, presencia de enfermedad extranodal, escala Ann Arbor, entre otros. [43].

Actualmente son de importancia los factores genéticos y moleculares en el pronóstico de los linfomas [42].

Tabla 1.
Clasificación del linfoma Hodgkin Ann Arbor con modificaciones de Costwold

Estadio	
I	Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (ej: bazo, timo, anillo Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma
III	Afectación de regiones linfáticas o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma. III1: abdomen superior (esplénico, celiaco, portal) III2: abdomen inferior (paraaórtico, mesentérico)
IV	Afectación de sitios extranodales más allá de los indicados como E. Afectación visceral.
Características modificantes	
A	Sin síntomas B
B	Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10 % del peso corporal en los seis meses previos sin causa aparente
X	Enfermedad voluminosa (<i>bulky</i>): ensanchamiento mediastínico > 1/3 medido a nivel de T5-6, o masa > 10 cm.
E	Afectación de un único sitio extranodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida

Tomado y modificado de: American Cancer Society, How is non-Hodgkin lymphoma staged? [44]; Ministerio de Salud Gobierno de Chile, Guía Clínica Linfoma en personas de 15 años y más [45]; Johnson, Kumar, Matasar, Schöder, Rademaker J, Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma [46].

Tabla 2.
Sistema internacional de score pronóstico

<p>Sistema internacional de puntaje pronóstico (IPS) 1 punto por factor (enfermedad avanzada)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Albúmina < 4 g/dl • Hemoglobina < 10,5 g/dl • Sexo masculino • Edad ≥ 45 años • Enfermedad en estadio IV • Leucocitosis (conteo de glóbulos blancos de al menos 15 000/mm³) • Linfocitopenia (conteo de linfocitos inferior al 8 % del conteo de glóbulos blancos, o conteo de linfocitos inferior a 600/mm³)
Valores de IPS
<p>IPS (0-1): buen pronóstico IPS (2-3): pronóstico moderado IPS (4-7): mal pronóstico</p>

Tomado y traducido de: National Comprehensive Cancer Network, Hodgkin lymphoma, versión 2 [4]; Hasenclever D, Diehl V, A prognostic score for advanced Hodgkin's Disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease [42].

Tabla 3.
Criterios de riesgo en linfomas Hodgkin Estadios I y II de acuerdo con las clasificaciones de los grupos cooperativos

Factores de riesgo	GSHG	EORTC	NCIC / ECOG	NCCN
Edad		≥ 50	≥ 40	
Histología			Celularidad mixta o depleción linfocitaria	
VSG (mm/h) o síntomas B	≥ 50 sin síntomas B o ≥ 30 con síntomas B	≥ 50 sin síntomas B o ≥ 30 con síntomas B	> 50 o cualquier síntoma B	> 50 o cualquier síntoma B
Relación masa mediastinal	> 0,33	Relación torácico mediastinal > 0,35	> 0,33 o masa > 10 cm	> 0,33
Número de áreas ganglionares afectadas	> 2	> 3	> 3	≥ 3
Lesiones extraganglionares	Cualquiera			
<i>Bulky</i>				> 10 cm
<p>GSHG (siglas en inglés): Grupo Alemán de estudio de linfoma. EORTC (siglas en inglés): Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer. NCIC (siglas en inglés): Instituto Nacional de Cáncer Canadá NCCN: National Comprehensive Cancer Network Relación masa mediastinal: diámetro máximo de la masa/diámetro máximo intratorácico Relación torácico mediastinal: diámetro máximo de la masa mediastinal/diámetro torácico en T5-T6</p>				

Tomado y traducido de: National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma, versión 2 [4]; Geltalmo. Guía de práctica clínica Linfoma de Hodgkin [47].

13. Clasificación de linfoma de Hodgkin

Clasificación REAL/OMS actualizada

Linfoma de Hodgkin (LH) [48,49]

1.- LH nodular de predominio linfocítico
2.- LH clásico
a. LH clásico con esclerosis nodular
b. LH clásico rico en linfocitos
c. LH clásico de celularidad mixta
d. LH clásico con depleción de linfocitos

14. Evidencias y recomendaciones

14.1 Sospecha diagnóstica

Recomendaciones/Evidencias	Nivel / Grado
Debe sospecharse de linfoma en todo paciente que presente adenopatías indoloras persistentes (en cualquier sitio, progresivo > 1 cm, que no responde a tratamiento con antiinflamatorios o antibióticos y persiste más de 30 días) [45,50,51].	E-III
<p>Se recomienda, ante la sospecha de linfoma, incluir la solicitud de los siguientes exámenes en los establecimientos de salud en donde se encuentren disponibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biometría hemática • Velocidad de eritrosedimentación • Pruebas de función renal (úrea, creatinina, ácido úrico, nitrógeno ureico en sangre) • Pruebas de función hepática (transaminasas, bilirrubinas, lactato deshidrogenasa) • Radiografía de tórax • Ultrasonido de cuello, abdomen y pelvis • Prueba del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con consentimiento informado [45,50]. 	R:C
<p>Otros síntomas y signos que pueden sugerir linfoma son [45,51,52]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas B: <ul style="list-style-type: none"> • Sudoración nocturna • Fiebre persistente (sin causa infecciosa) • Pérdida de peso sin causa aparente (más del 10 % de la masa corporal en seis meses). • Prurito que no cede a tratamiento con antihistamínicos • Sensación o presencia de masa abdominal • Asociación de visceromegalias + pérdida de peso + sudoración nocturna 	E- III
No se recomienda realizar referencia sin descartar patologías infecciosas bacterianas, virales, micóticas, parasitarias, alérgicas o historial de vacunación [45]. Si estas patologías son descartadas, se recomienda la referencia de manera urgente (no más de dos semanas) para la realización de biopsia ganglionar [53].	R:C
No se recomienda la administración de corticoesteroides antes de la toma de biopsia ganglionar, debido a que puede existir alteración en el resultado e incluso retraso en el diagnóstico; sin embargo, se podría exceptuar la administración de los mismos en pacientes con compromiso vital (síndrome de vena cava superior, obstrucción de la vía aérea, taponamiento cardíaco, insuficiencia respiratoria grave) y referir inmediatamente al hospital de especialidades [54,55].	R:C

14.2 Confirmación diagnóstica

Recomendaciones/Evidencias			Nivel / Grado
Se recomienda realizar biopsia excisional del ganglio o tejido del órgano afectado con estudios de inmunohistoquímica [4,45,52,56].			R:B
Se recomienda biopsia <i>core</i> exclusivamente en casos que requieran tratamiento de urgencia o en los cuales la biopsia excisional no sea posible [45,52,57,58].			R:B
Después de la biopsia excisional o <i>core</i> y en las muestras donde se encuentran células de Red-Stenberg rodeadas por un medio inflamatorio, se recomienda realizar un panel de pruebas inmunohistoquímicas (IHQ) [59-61]: Obligatorios:			
IHQ	LH Clásico	NLPHL	
CD20	Negativo en la mayoría de casos, en algunos casos positivo cuando se usa la tinción de un conjunto de células de Red-Stenberg	Positivo	
CD3	Positivo en muy pocos casos	Negativo	
CD15	Aproximadamente el 85 % positivo	Negativo	
CD30	Positivo	Usualmente negativo, ocasionalmente positivo, se pueden observar células no cancerígenas también que también son positivas	
LCA	Negativo	Positivo	
EMA	Positivo en raras ocasiones	Algunos positivos	
Opcionales:			R:C
IHQ	LH Clásico	NLPHL	
CD79a	Débil +/-	Positivo	
CD45	Negativo	Positivo	
CD246 (ALK1)	Negativo	Negativo	
EBV-LMP1/ EBER (ISH)	Débil +/-	Negativo	
OCT2	Negativo	Positivo	
BOB1	Negativo	Positivo	
J chain	Negativo	Positivo	
MUM1/IRF4	Positivo	Negativo	
PAX5	Positivo	Positivo	
CD10	Negativo	Negativo	
BCL6	Negativo	Positivo	
CD75	Negativo	Positivo/Negativo	
CD57	Negativo	Negativo	

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es una prueba altamente sensible, útil para el tamizaje de masas por sospecha de linfomas; sin embargo NO SE RECOMIENDA como prueba para el diagnóstico de la enfermedad [4,58,62].	R:B
Con la confirmación diagnóstica, se procede a realizar estadificación de la enfermedad únicamente en centros especializados (segundo y tercer nivel) [45].	E:III
Para la estadificación, se deben realizar los siguientes exámenes: <ul style="list-style-type: none"> • Tomografía computarizada simple y contrastada (TC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis [3]. PET-TC: recomendado solo en donde esté disponible [3,45,52,59,63].	E:III
En caso de que el PET-TC no se encuentre disponible, NO se debe retrasar el inicio del tratamiento.	✓
La realización de biopsia de médula ósea (BMO), se sugiere en los siguientes casos: estadio clínicos avanzados y estadio II con factores de riesgo desfavorables y que no cuenten con PET-TC, alteración en la biometría hemática (citopenias), pacientes con VIH, compromiso óseo y en recaída de enfermedad [64].	R:D
Para la determinación de los criterios de riesgo y el pronóstico se debe valorar lo siguiente [4,45]: Exámenes de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> • Biometría hemática con conteo absoluto de leucocitos y linfocitos • Velocidad de eritrosedimentación • Determinación de albúmina • Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil • Pruebas de función pulmonar Exámenes de imagen: <ul style="list-style-type: none"> • Tomografía computarizada (TC) simple y contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis • PET-TC (solo cuando esté disponible) 	R:C
En caso de compromiso óseo, se solicitará lo siguiente [65,66]: <ul style="list-style-type: none"> • Gammagrafía ósea o resonancia magnética (RM) simple y contrastada. • Biopsia de médula ósea (BMO) 	E:III
Se recomienda realizar determinación de fracción de eyección de ventrículo izquierdo en todos los pacientes que vayan a recibir antraciclinas [3,4].	R:D
No se recomienda exéresis de la totalidad de los conglomerados adenomegálicos o vísceras comprometidas en sospecha o confirmación diagnóstica de linfoma.	✓
Antes del inicio del tratamiento y tomando en cuenta que tanto la quimioterapia como la radioterapia pueden potencialmente afectar la fertilidad, se recomienda que se ofrezca consejería y, en donde se encuentre disponible, criopreservación [67].	R:C

14.3 Tratamiento de linfoma de Hodgkin clásico

Para iniciar el tratamiento del linfoma de Hodgkin se debe tomar en cuenta el estadio clínico de la enfermedad (ver tabla 1) y la definición de los grupos de riesgos, determinado de acuerdo a los diferentes grupos cooperativos (ver tabla 4).

Tabla 4.
Definición de grupos de riesgo de linfoma de Hodgkin

Grupo de tratamiento	EORTC/LYSA	GHSB
Estadios limitados	Estadio clínico I-II sin factores de riesgo (supradiaphragmático).	Estadio clínico inicial I y II sin factores de riesgo.
Estadios intermedios	Estadio clínico I-II con uno o más factores de riesgo (supradiaphragmático).	Estadio clínico I, estadio clínico IIA con uno o más factores de riesgo; estadio clínico IIB con factor de riesgo C/D, pero no A/B.
Estadios avanzados	Estadio clínico III-IV.	Estadio clínico IIB con factores de riesgo A/B, estadio clínico III/IV.
Factores de riesgo	a. Gran masa mediastinal más de un tercio del diámetro máximo del tórax b. Edad \geq 50 años. c. Velocidad de eritrosedimentación aumentada $>$ 50 mm/h sin síntomas B, $>$ 30 mm/h con síntomas B. d. \geq 4 áreas nodales (ver anexo 3).	a. Gran masa mediastinal más de un tercio del diámetro máximo del tórax. b. Enfermedad extranodal. c. Velocidad de eritrosedimentación aumentada $>$ 50 mm/h sin síntomas B, $>$ 30 mm/h con síntomas B. d. \geq 3 áreas nodales (ver anexo 3).
GSHB (siglas en inglés): Grupo Alemán de Estudio de Linfoma. EORTC (siglas en inglés): Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer. LYSA (siglas en inglés): Asociación de Estudio de Linfomas.		

Tomado y traducido de: ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [3].

14.3.1 Estadio limitado

Recomendaciones/Evidencias	Nivel / Grado
Se recomienda como primera opción terapéutica el uso de terapia combinada quimioterapia más radioterapia en lugar de radioterapia sola debido a su eficacia [47,68-72].	R:A
Se recomienda como quimioterapia el esquema ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) por dos a tres ciclos seguido de radioterapia a campo involucrado (IFRT) dosis 20 Gy [47,73,74].	R:A
En pacientes que no pueden recibir radioterapia, se recomienda quimioterapia sola de cuatro a seis ciclos con esquema ABVD sobre la base de la respuesta clínica y de imagen [47].	R:C
La realización de PET-TC intermedia (antes de la radioterapia) en este estadio se encuentra en debate. Su utilidad es válida siempre y cuando haya un PET-TC inicial [3,41,75-77], pero las guías de la NCCN la recomiendan [4,78].	E:III

14.3.2 Estadio intermedio

Recomendaciones/Evidencias	Nivel / Grado
Se recomienda terapia combinada con esquema ABVD por cuatro ciclos seguidos de IFRT 30 Gy [3,69,79].	R:A
En pacientes seleccionados que presenten las siguientes características: IPS: 3-7, edad < 60 años, Karnofsky > 70 %, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativo y sin comorbilidades, se recomienda el tratamiento con quimioterapia esquema BEACOPP escalado (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) por dos ciclos, seguido de dos ciclos con esquema ABVD e IFRT dosis 30 Gy [3,4,47,80-82].	R:B
La realización de PET-TC intermedia (antes de la radioterapia) en este estadio se encuentra en estudio. Su utilidad es válida siempre y cuando haya un PET-TC inicial; sin embargo, debido a la variabilidad en la lectura de los resultados del examen, solo está recomendado su uso para la realización de ensayos clínicos [3,47,83,84].	E:IIb

14.3.3 Estadio avanzado

Recomendaciones/Evidencias	Nivel / Grado
En este estadio clínico, se recomienda como tratamiento el uso único de quimioterapia. El paciente que presente enfermedad residual después de finalizar la quimioterapia, deberá recibir radioterapia adicional como consolidación [3,85].	E:III
En pacientes de 60 años o menores, se recomienda la administración de quimioterapia ABVD de seis a ocho ciclos, de acuerdo a su respuesta clínica. En caso de que el paciente presente un nódulo residual activo confirmado (clínica o biopsia) mayor a 1,5 cm, se indicará radioterapia (ver anexo 9) [3,86-88].	R:A
Estudios clínicos han demostrado un incremento en la tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento en pacientes mayores de 60 años que reciben BEACOPP, por lo que no se recomienda su uso. Por esta razón se indica como terapia estándar el esquema ABVD en este grupo etario [89,90].	E:IIb
Se recomienda la administración de quimioterapia BEACOPP escalado seis ciclos en los pacientes menores de 60 años [91].	R:A
En los pacientes mayores de 60 años, se recomienda el esquema ABVD como terapia estándar [89,90].	R:A
Una de las maneras para predecir la falla del tratamiento con esquema ABVD es mediante la realización del PET-TC intermedio, mas su uso como estándar es controversial, puesto que se requiere de más evidencia al momento [92-97].	E:IIb

14.3.4 Tratamiento de recaída de enfermedad

Recomendaciones/Evidencias	Nivel / Grado
En la mayoría de pacientes con enfermedad refractaria o recaída se recomienda el uso de quimioterapia de altas dosis seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos [98-101]	R:A
En los pacientes que presenten recaída después de 12 meses o más del tratamiento primario, se recomienda repetir la biopsia con el fin de excluir cualquier diagnóstico alternativo [29].	R:C
En pacientes que presentan recaída antes de los 12 meses, se sugiere realizar biopsia de acuerdo a la localización y considerando el riesgo del procedimiento [29].	R:C
En los pacientes con enfermedad refractaria con pronóstico malo que no tengan respuesta a la quimioterapia a dosis elevadas o la respuesta sea de tipo parcial, se recomienda que se realice el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tipo tándem [100,102,103].	R:C
Se recomienda el uso de regímenes de quimioterapia de rescate tales como: DHAP (dexametasona, citarabina y cisplatino) [101,104]. IGEV (ifosfamida, gemcitabina y vinorelbine*) [105,106]. ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) [107, 108]. Para reducir la carga tumoral antes del tratamiento con quimioterapia de altas dosis y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.	R:A R:B R:C
Otros de los esquemas recomendados como quimioterapia de rescate son el esquema ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino), MINE (mitoxantrona, ifosfamida, etopósido) [109,110].	R:A
En pacientes con estadio limitado que han recibido tratamiento inicial de quimioterapia (dos ciclos) seguido de radioterapia y presentan recaída de enfermedad, se recomienda el uso de quimioterapia convencional más intensa (esquema BEACOPP escalado) [111,112,113].	R:C
En pacientes con recaída localizada tardía, en caso de que no hayan recibido RT previa, se recomienda el uso de radioterapia sola [114].	R:D
En pacientes con recaída o falla posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, se recomienda el uso de brentuximab vedotin* [115-119].	R:C
En pacientes jóvenes, quimiosensibles, con buen estado general, que presentaron recaída después de recibir quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo, se sugiere trasplante alogénico de intensidad reducida u otro trasplante autólogo [120,121] siempre y cuando el paciente se encuentre con buena respuesta al tratamiento de rescate o remisión completa.	R:C
En pacientes con recaída tardía (más de 12 meses) que no han respondido al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tomando en cuenta que la recaída tiende a ocurrir en el sitio previamente afectado, se recomienda el uso de radioterapia sola, puesto que la misma ocasionalmente puede proveer sobrevida global a largo plazo. [3,122].	R:C
Existen otros medicamentos que, pese a no estar aprobados por agencias regulatorias de medicamentos, han demostrado ser eficaces como terapia paliativa en el linfoma de Hodgkin; se puede destacar a la bendamustina y la gemcitabina [123-126].	E:III
En pacientes con múltiples recaídas que no tienen otra opción de tratamiento, se puede lograr una tasa de remisión aceptable, calidad de vida satisfactoria o prolongar la sobrevida mediante quimioterapia sola con gemcitabina o bendamustina* y/o radioterapia regional como terapia paliativa. [123-126].	R:C

En pacientes con recaída de enfermedad después de al menos dos líneas de tratamiento y que no son candidatos para quimioterapia de altas dosis seguida de trasplante autólogo, se recomienda el uso de brentuximab vedotin* [3,127,128].	R:C
--	-----

* Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9a revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de autorizar adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

14.4 Tratamiento de linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico

Es una variante del linfoma de Hodgkin poco frecuente que representa el 5 % de los casos [129]. Las características histológicas que identifican a esta patología son: la ausencia de las células de Reed-Stenberg y la presencia de un predominio de linfocitos B malignos que se manifiestan como células en forma de “palomitas de maíz” (*popcorn cells*). Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres en una relación 3:1 [130]. Los ganglios afectados con mayor frecuencia son los cervicales, axilares e inguino-femorales, y una de sus características es la ausencia relativa de síntomas B [131]. El inmunofenotipo que lo caracteriza es la expresión de CD20 y CD79a y la negatividad de CD30 y, en ocasiones, CD15 [132].

14.4.1 Estadio IA sin factores de riesgo

Recomendaciones/Evidencias	Nivel / Grado
Se recomienda como tratamiento estándar en pacientes sin factores de riesgo el uso de radioterapia sola, dosis 30 Gy a campo involucrado (IFRT) [47,133-139].	R:B

14.4.2 Otros estadios

Recomendaciones/Evidencias	Nivel / Grado
Debido a que existe una cantidad limitada de pacientes que padecen linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico, no se han realizado estudios clínicos que brinden una evidencia fuerte a favor de un esquema de tratamiento en estos pacientes. Existe gran controversia sobre cuál sería el esquema más eficaz para el tratamiento del mismo [140].	E:III
El tratamiento de todos los estadios (excepto el estadio IA sin factores de riesgo) es similar al tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico (ver tratamiento de linfoma de Hodgkin clásico) [3, 140,141].	R:C
Se considera que el uso de anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab) puede mejorar la eficacia del tratamiento junto al esquema de quimioterapia seleccionado, ya que, en este tipo de linfoma, las células expresan CD20. Se requieren más estudios para la aplicación de este tratamiento [131,142-146].	R:C
Dentro de las opciones de tratamiento, se puede considerar la administración de quimioterapia con anticuerpo monoclonal anti-CD20 más esquema ciclofosfamida/vincristina/doxorubicina/prednisona (RCHOP), pero su uso al momento es controversial, ya que se necesitan más estudios [147].	R:C

14.4.3 Tratamiento de recaída de linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico

Recomendaciones/Evidencias	Nivel / Grado
Se recomienda la realización de una nueva biopsia antes de iniciar la terapia de rescate; de esta manera, se excluirá la transformación a linfoma no Hodgkin agresivo [4,148-150].	R: C
Se recomienda la administración de Rituximab (monoterapia) en los casos de recaídas localizadas, como terapia efectiva [4,151,152].	R:C
Se recomienda administrar quimioterapia de rescate más agresiva combinada con anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) en pacientes con recaída de enfermedad avanzada [3,153].	R:C
No se recomienda la administración de Brentuximab Vedotin* en estos casos debido a la falta de expresión de CD30 en las células malignas de predominio linfocitario [3].	R: C

*Medicamento no consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9a revisión. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

14.5 Evaluación de la respuesta de linfoma de Hodgkin (clásico y nodular de predominio linfocítico) (ver anexo 5)

Recomendaciones/Evidencias	Nivel / Grado
Se recomienda realizar tomografía computarizada (TC) simple y contrastada para evaluar la respuesta intermedia, en estadios limitados e intermedios: al completar la quimioterapia o antes de iniciar la radioterapia; en estadios avanzados: al finalizar cuatro ciclos de quimioterapia y antes de iniciar la radioterapia [3].	R:C
No se recomienda el PET-TC intermedio como manejo de rutina para guiar el tratamiento. Debe ser restringido a ensayos clínicos o para decidir si un paciente con linfoma de Hodgkin avanzado bajo tratamiento requerirá radioterapia o intensificación del esquema de quimioterapia [154-157].	R: B
En pacientes con estadios avanzados o en recaídas de enfermedad el uso de PET-TC intermedia es útil como herramienta para identificar individuos de alto riesgo [92,93,158].	R:C
Una vez finalizado todo el tratamiento, se recomienda realizar una evaluación de respuesta final mediante: examen físico, análisis de laboratorio y tomografía computarizada simple y contrastada [52].	R:B
El PET-TC se llevará a cabo para el estadiaje y la evaluación final del tratamiento de linfoma únicamente cuando esta herramienta esté disponible [76,130]. Para la interpretación de los resultados del mismo se recomienda el uso de la escala de Deauville (ver anexo 4) [159].	R:C

14.6 Seguimiento

Recomendaciones/Evidencias	Nivel /Grado
Se recomienda realizar examen físico y análisis de laboratorio (incluido biometría hemática completa, química sanguínea y velocidad de eritrosedimentación): <ul style="list-style-type: none"> • Cada tres meses el primer año • Cada seis meses hasta completar los cuatros años • Después, una vez al año [3] 	R:D
Las pruebas de imagen durante el seguimiento no están indicadas a menos que existan alteraciones en la clínica del paciente [52,76].	R:C
En caso de requerir exámenes de imagen para el seguimiento, se sugiere la realización de una tomografía computarizada (TC) simple y contrastada a los seis, 12 y 24 meses [4].	R:C
Se recomienda la realización de pruebas de función tiroidea después de la irradiación del cuello al primero y segundo año, hasta por lo menos el quinto año [160-162].	R:C
Se recomienda, en pacientes jóvenes que recibieron tratamiento con quimioterapia intensiva, realizar el monitoreo de niveles de estrógenos y testosterona [162].	R:C
Se recomienda evaluar sintomatología cardíaca y pulmonar (principalmente) debido a riesgo de toxicidad por quimioterapia o radioterapia a largo plazo [47,162-164].	R:C
Debido al alto riesgo de neoplasias secundarias (hematológicas o tumores sólidos oncológicos) después del tratamiento, se debe realizar un tamizaje de cáncer de acuerdo a la terapia que haya recibido el paciente [162,165].	R:C
Tomando en cuenta que las neoplasias secundarias más frecuentes en el linfoma Hodgkin son: leucemia aguda, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple (dentro de las afecciones hematológicas) y tumores sólidos como: mama, pulmón, gastrointestinal, sarcoma, entre otros, se recomienda que las pruebas de tamizaje en el seguimiento de LH sean dirigidas a estas patologías [166].	E:III
En caso de hallar cualquier signo descrito en el anexo 5, se debe referir al especialista específico para cada caso.	✓

14.7 Situaciones especiales, embarazo

Recomendaciones/Evidencias	Nivel /Grado
Los linfomas son considerados como la cuarta enfermedad maligna que se puede presentar durante el embarazo. Puede llegar a presentarse en 1:1000 hasta 1:6000 embarazos [167-171].	E:III
Los factores que se deben tomar en cuenta para el tratamiento de una mujer embarazada con linfoma de Hodgkin son [171,172]: <ul style="list-style-type: none"> • Edad gestacional • Estadio clínico de la enfermedad • Sitio anatómico involucrado • Condición clínica de la madre • Opción de la madre para aceptar o rechazar el tratamiento propuesto 	E:III
Se recomienda que las embarazadas con linfoma de Hodgkin que necesiten tratamiento inmediato puedan recibir quimioterapia con esquema doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD) a partir del segundo trimestre de gestación (después de la semana 13) [172-174].	R:C

Se ha evidenciado que el inicio de quimioterapia en el primer trimestre del embarazo está asociado con malformaciones congénitas [175].	E:III
Se sugiere que toda paciente embarazada que presente linfoma de Hodgkin sea tratada por un comité interdisciplinario y que el tratamiento de la misma sea individualizado en cada establecimiento de salud.	✓

15. Abreviaturas

ABVD	doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina
ACV	accidente cerebro-vascular
AGREE	Advancing guideline development, reporting and evaluation
ALK1	Activin receptor-like kinase
BEACOPP	bleomicina, etoposido, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona
BMO	biopsia de médula ósea
CD	<i>cluster of differentiation</i> / cúmulo de diferenciación
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10.ª edición
CTV	volumen clínico tumoral (siglas en inglés)
DHAP	dexametasona, citarabina y cisplatino
dl	decilitro
DNN	Dirección Nacional de Normatización
EBV-LMP1	<i>Epstein-Barr virus latent membrane protein 1</i>
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Antígeno Epitelial de Membrana
EORTC	Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (siglas en inglés)
ESHAP	etoposido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino
ESMO	Sociedad Europea de Medicina Oncológica (siglas en inglés)
FDG	flúorodesoxiglucosa
g	gramo
GHSg	German Hodgkin Study Group / Grupo Alemán de Estudio de Linfoma (siglas en inglés)
GI	gastrointestinal
GPC	guía de práctica clínica
GTV	volumen macroscópico tumoral (siglas en inglés)
Gy	gray
h	hora
IARC	International Agency for Research on Cancer/ Agencia Internacional de Registro de Cáncer
ICE	ifosfamida, carboplatino y etoposido
IESS	Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
IFRT	<i>involved-field radiation therapy</i> / radioterapia a campo involucrado
IGEV	ifosfamida, gemcitabina y vinorelbina
IgM	inmunoglobulina M
IHQ	inmunohistoquímicas
IPS	<i>international point score</i> / sistema internacional de puntaje pronóstico
ISRT	<i>involved site radiation therapy</i> / radioterapia a sitio involucrado
IRF4	factor regulador de interferón 4
kg	kilogramo
LCA	antígeno común leucocitario
LDH	deshidrogenasa láctica

LDI	diámetro transverso máximo de una lesión (siglas en inglés)
LH	linfoma de Hodgkin
LNH	linfoma no Hodgkin
LYSA	Asociación de Estudio de Linfomas (siglas en inglés)
m²	metro cuadrado
MBE	medicina basada en evidencia
mg	miligramo
MINE	mitoxantrona, ifosfamida, etopósido
MIRT	radioterapia de intensidad modulada (siglas en inglés)
ml	mililitro
mm	milímetro
mm³	milímetro cúbico
MSP	Ministerio de Salud Pública
MUM1	oncogén de mieloma múltiple
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute / Instituto Nacional de Cáncer
NCIC	National Cancer Institute of Canada / Instituto Nacional de Cáncer Canadá
NLPHL	linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (siglas en inglés)
OAR	órganos a riesgo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAAF	punción aspiración con aguja fina
PET-TC	tomografía emisión de positrones combinado con tomografía
PET scan	tomografía por emisión de positrones
PICO	paciente, intervención, comparación y resultado
PPD	producto vectorial de diámetro transverso máximo de una lesión y el diámetro perpendicular (siglas en inglés)
PTV	volumen tumoral planificado (siglas en inglés)
QT	quimioterapia
RCHOP	rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona
REAL	<i>Revised European-American Lymphoma Classification</i>
RM	resonancia magnética
RT	radioterapia
SDI	eje más corto perpendicular a diámetro transverso máximo de una lesión (siglas en inglés)
SNS	Sistema Nacional de Salud
SOLCA	Sociedad de Lucha contra el Cáncer
TAC	tomografía axial computarizada
TC	tomografía computarizada
TSH	tirotropina
UI	unidad internacional
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VHB	virus de hepatitis B
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
VSG	volumen de eritrosedimentación

16. Símbolos y signos usados en esta guía

- ≥ Mayor o igual
- ≤ Menor o igual
- > Mayor a
- < Menor a

17. Referencias

1. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0; 2009. Disponible en: <http://www.g-i-n.net>.
2. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(12):1308-11.
3. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Supl 3:iii70-5.
4. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al.; National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma, versión 2. 2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 May;13(5):554-86.
5. Sociedad de Lucha contra el Cáncer Quito Ecuador. Registro Nacional de Tumores. 15a ed. Quito: SOLCA; 2014.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Ene-Feb; 65(1):5-29.
7. Vianna NJ, Polan AK. Epidemiologic evidence for transmission of Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1973 Sep 6;289(10):499-502.
8. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, Armstrong AA, Freeland J, Gokhale DA, et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer*. 2000 Mar;82(5):1117-21.
9. Boffetta PI. Epidemiology of adult non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22(Supl 4):iv27-31.

10. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014 Ago; 2014(48):130-44.
11. MeSH Browser [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine. Lymphoma. MeSH Unique ID: D008223.
12. MeSH Browser [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 1998(1966). Hodgkin Disease. MeSH Unique ID: D006689.
13. MeSH Browser [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 1997(1987). Lymphoma, Non-Hodgkin. MeSH Unique ID: D008228.
14. Cancer.net [internet]. Alexandria: American Society of Clinical Oncology (ASCO); c2005-2014 [citado 2016 feb 12]. ¿Qué es la quimioterapia? Disponible en <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia>
15. Doctissimo.com [internet]. España: Doctissimo; c2017. Quimioterapia. Disponible en: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/quimioterapia.html>
16. MeSH Browser [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine. Radiotherapy. MeSH Unique ID: D011878.
17. MeSH Browser [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2004. Biopsy, Fine-Needle. MeSH Unique ID: D044963.
18. MeSH Browser [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2013. Biopsy, Large-Core Needle. MeSH Unique ID: D062005.
19. MeSH Browser [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2005. Positron-Emission Tomography. MeSH Unique ID: D049268.
20. UK CR. PET-CT scan. Cancer Research UK; 2015.
21. Griffeth LK. Use of PET/CT scanning in cancer patients: technical and practical considerations. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2005 Oct;18(4):321-30.
22. MeSH Browser [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 1995. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. MeSH Unique ID: D018380.

23. Culter C. The approach to hematopoietic cell transplantation survivorship. UpToDate [internet]. 2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/the-approach-to-hematopoietic-cell-transplantation-survivorship>
24. American Cancer Society [internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2017. Trasplantes de células madre para tratar el cáncer. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002991-pdf.pdf>
25. Diccionario de Cáncer NIH [internet]. Bethesda: NIH; 2017. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=46411>
26. MeSH Browser [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine. Biopsy. MeSH Unique ID: D001706.
27. Definicion ABC [internet]. São Paulo: Definición ABC; 2007-2017. Definición de Biopsia. Disponible en: <http://www.definicionabc.com/salud/biopsia.php>
28. MeSH Browser [internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 1990. CD, Antigenes. MeSH Unique ID: D015703.
29. Van Den Neste E, Casasnovas O, André M, Touati M, Senecal D, Edeline V, et al. Classical Hodgkin's Lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica*. 2013 Ago;98(8):1185-95.
30. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2011 [cited 2016 Jun 17];117(16):4208-17. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/16/4208.full.pdf>
31. Horning SJ. Primary refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1998;9 Supl 5:s97-101.
32. Portlock CS. Involved site radiation therapy for the treatment of early-stage Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. *Clin Oncol Adolesc Young Adults*. 2015;5:97-102.
33. González Andrade F, Aguinaga G, Vallejo F. Incorporación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud ecuatoriano como una estrategia para mejorar la salud y la educación médica. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización; 2013.
34. Ministerio de Sanidad y Consumo; Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC / Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2007 Nov.

35. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncol* [Internet]. 2004 Jun;5(6):341-53.
36. Persky DO. *Dx/Rx: Lymphoma*. Sudbury: Jones & Bartlett Learning; 2008.
37. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971 Nov;31(11):1860-1.
38. Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer*. 1978 Sep;42(3):1039-45.
39. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989 Nov;7(11):1630-6.
40. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al.; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):571-8.
41. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):1844-54.
42. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's Disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19;339(21):1506-14.
43. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burgers M, Qasim M, Somers R, et al. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer*. 1984 Sep 1;54(5):885-94.
44. American Cancer Society [internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2017. How is non-Hodgkin lymphoma staged? Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/non-hodgkinlymphoma/detailedguide/non-hodgkin-lymphoma-staging>
45. Ministerio de Salud de Chile, Subsecretaria de Salud Pública. Guía Clínica Linfoma en personas de 15 años y más. Serie Guías Clínicas Minsal. Santiago de Chile: Minsal; 2010.
46. Johnson S, Kumar A, Matasar M, Schöder H, Rademaker J. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. *Radiology*. 2015 Ago;276(2):323-38.

47. Geltamo. Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin [Internet]. Madrid: Geltamo; 2013. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_528_Tratamiento_LH.pdf
48. Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, Sabattini E. From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? *Ann Oncol*. 1998 Jun;9(6):607-12.
49. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;523-31.
50. Follows GA, Ardeshtna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014 Jul;166(1):34-49.
51. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Suspected cancer: recognition and referral [Internet]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Jun.
52. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68.
53. Anglia Cancer Network Lymphoma Subgroup. Guidelines for the management of Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma. Cambridge: ANGCN; 2012.
54. Kan E, Levi I, Benharroch D. Alterations in the primary diagnosis of lymphomas pretreated with corticosteroid agents. *Leuk Lymphoma*. 2011 Mar;52(3):425-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323522>
55. Borenstein SH, Gerstle T, Malkin D, Thorner P, Filler RM. The effects of prebiopsy corticosteroid treatment on the diagnosis of mediastinal lymphoma. *J Pediatr Surg*. 2000 Jun;35(6):973-6.
56. Landgren O, MacDonald-Porwit A, Tani E, Czader M, Grimfors G, Skoog L, et al. A prospective comparison of fine-needle aspiration cytology and histopathology in the diagnosis and classification of lymphomas. *Hematol J*. 2004;5(1):69-76.
57. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004 Ago 1;22(15):3046-52.
58. Roh J-L, Lee Y-W, Kim J-M. Clinical utility of fine-needle aspiration for diagnosis of head and neck lymphoma. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Jul;34(7):817-21.

59. Parker A, Bain B, Devereux S, Gatter K, Jack A, Matutes E, et al; British Committee for Standards in Haematology, Royal College of Pathologist. Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting. Londres: BCSH; 2012.
60. Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Patologia*. 2009;47(1):35-45.
61. García CF, Swerdlow SH. Best Practices in Contemporary Diagnostic Immunohistochemistry Panel Approach to Hematolymphoid Proliferations. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 May;133(5):756-65.
62. Kuvezdić KG, Aurer I, Ries S, Sucić M, Glamocak MM, Ilić I, et al. FNA based diagnosis of head and neck nodal lymphoma. *Coll Antropol*. 2010 Mar;34(1):7-12.
63. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Dic 20;30(36):4508-14.
64. Hutchings M. The role of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma staging: "to be, or not to be, that is the question"? *Leuk Lymphoma*. 2012 Abr;53(4):523-4.
65. Kwee TC, de Klerk JMH, Nievelstein RAJ. Imaging of bone marrow involvement in lymphoma: state of the art and future directions. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2011 Feb 14;11:391-402.
66. Kwee T, Kwee R, Nievelstein R. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008 Ene 15;111(2):504-16.
67. Harel S, Fermé C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*; 2011 Nov;96(11):1692-9.
68. 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 Ago 10;25(23):3495-502.
69. Fermé C, Eghbali H, Meenwaldt J, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al.; EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1916-27.
70. 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 nonbulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004 Dic 1;104(12):3483-9.

71. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2835-41.
72. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD007110. Actualización en: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Abr 27;4:CD007110.
73. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010 Ago 12;363(7):640-52.
74. Hamed RH, Anter AH, Awad IA. A randomized trial of brief treatment of early- stage Hodgkin lymphoma: Is it effective? *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2012;5(1):36-41.
75. Radford J, Barrington S, Counsell N, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, et al. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma (HL) and a negative PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial. En 2013 NCRI Cancer Conference; 2013 Nov 3-6; The BT Convention Center, Liverpool. Disponible en: <http://conference.ncri.org.uk/abstracts/2013/abstracts/ClinicalShowcase3.html>
76. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048-58. Errata en: *J Clin Oncol*. 2016 Jul 20;34(21):2562.
77. Raemaekers JM, André MPE, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. Omitting Radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 2014 Abr 20;32(12):1188-94.
78. 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 Abr;372(17):1598-607.
79. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4199-206.

80. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 20;30(9):907-13.
81. Bauer K, Skoetz N, Mosef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Ago 10;(8):CD007941. Actualizado en: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 25;5:CD007941..
82. Alberta Health Services. Lymphoma. Clinical Practice Guideline Lyhe-002 [internet]. Alberta; AHS; 2016 [cited 2016 Jun 13]. Disponible en: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>
83. Gallamini A, Hutchings M, Avigdor A, Polliack A. Early interim PET scan in Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Leuk Lymphoma.* 2008 Abr;49(4):659-62.
84. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med.* 2013 May;54(5):683-90.
85. Advani R, Ai WZ, Horning SJ. Management of advanced stage Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006 Mar;4(3):241-7.
86. 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.
87. Johnson PWM, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Walewski J, Jack AS, et al.; United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol.* 2005 Dic 20;23(36):9208-18.
88. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4227-33.
89. Ballova V, Rüffer J-U, Haverkamp H, Pfister B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol.* 2005 Ene;16(1):124-31.

90. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Dühmke E, et al.; German Hodgkin's Study Group. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: A comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 Ago 1;23(22):5052-60.
91. Borchmann P, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Skoetz N, et al. First Line Treatment of Advanced Stage Hodgkin Lymphoma with Six Cycles of BEACOPPescalated Results in Superior Overall Survival Compared to ABVD: Results of a Network Meta-Analysis Including 10,011 Patients. *Blood*. 2012;120(21):551-551.
92. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007 Ago;25(24):3746-52.
93. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*; 2006 Ene 1;107(1):52-9.
94. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CCG, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2010 Sep;51(9):1337-43. Errata en: *J Nucl Med*. 2010 Oct;51(10):1658.
95. Seth R, Puri K, Singh P, Selvam P, Kumar R. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography in resolving therapeutic dilemmas in pediatric Hodgkin lymphoma. *Indian J Nucl Med*. 2012 Jul;27(3):141-4.
96. Gallamini A. Positron emission tomography scanning: a new paradigm for the management of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2010 Jul;95(7):1046-8.
97. Press OW, Li H, Schoder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol*. 2016 Jun;34(17):2020-7.
98. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993 Abr 24;341(8852):1051-4.
99. 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.

100. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2008 Abr;141(1):3-13.
101. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 Jun 20;6:CD009411.
102. Morschhauser F, Brice P, Fermé C, Diviné M, Salles G, Bouabdallah R, et al.; GELA/SFGM Study Group. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol.* 2008 Dic 20;26(36):5980-7.
103. Fung HC, Stiff P, Schriber J, Toor A, Smith E, Rodriguez T, et al. Tandem autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory or poor risk recurrent Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 May;13(5):594-600.
104. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al.; Participating Centers. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002 Oct;13(10):1628-35.
105. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007 Ene;92(1):35-41.
106. Quddus F, Armitage JO. Salvage therapy for Hodgkin's lymphoma. *Cancer J [Internet].* 2009 Mar-Abr;15(2):161-3.
107. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, Zhang Z, Filippa D, Teruya-Feldstein J, et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol.* 2010 Mar;148(6):890-7.
108. Abalı H, Ürün Y, Öksüzoğlu B, Budakoğlu B, Yıldırım N, Güler T, et al. Comparison of ICE (Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) versus DHAP (Cytosine Arabinoside-Cisplatin-Dexamethasone) as Salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest.* 2008 May;26(4):401-6.
109. Ramzi M, Rezvani A, Dehghani M. GDP versus ESHAP regimen in relapsed and/or refractory Hodgkin Lymphoma: A comparison study. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2015 Ene 1;9(1):10-4. Errata en: *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2015 Oct 1;9(4):218.
110. Fernández de Larrea C, Martínez C, Gaya A, López-Guillermo A, Rovira M, Fernández-Avilés F, et al. Salvage chemotherapy with alternating MINE-ESHAP regimen in relapsed or refractory

- Hodgkin's lymphoma followed by autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol*. 2010 Jun;21(6):1211-6.
111. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;497-506.
 112. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4548-54.
 113. Cavalieri E, Maturro A, Annechini G, De Angelis F, Frattarelli N, Gentilini F, et al. Efficacy of the BEACOPP regimen in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009 Nov;50(11):1803-8.
 114. Josting A, Nogová L, Franklin J, Glossmann J-P, Eich HT, Sieber M, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005 Mar 1;23(7):1522-9.
 115. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
 116. Gopal A, Ramchandren R, O'Connor O, Berryman R, Advani RH, Chen R, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012 Jul 19;120(3):560-8.
 117. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, Tan RD, Cai S, Wu E, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1377-89.
 118. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin Lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood*. 2016 Ene 21;127(3):287-95.
 119. Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, Yang H, Shonukan O, Liu Y, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2015 May;31(5):9993-1001.
 120. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):310-7.

121. Álvarez I, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 Feb;12(2):172-83.
122. Goda JS, Massey C, Kuruvilla J, Gospodarowicz MK, Wells W, Hodgson DC, et al. Role of salvage radiation therapy for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who failed autologous stem cell transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 1;84(3):e329-35.
123. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's Disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(13):2615-9.
124. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 1;31(4):456-60.
125. Chau I, Watkins D, Cunningham D. Gemcitabine and its combinations in the treatment of malignant lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2002 Sep;3(2):97-104.
126. Rybka J, Jurczak W, Giza A, Paszkiewicz-Kozik E, Kumiega B, Drozd-Sokolowska J, et al. Gemcitabine-Based Treatment in Poor-Prognosis Patients with Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma--a Multicenter Polish Experience. *Adv Clin Exp Med.* 2015 Sep-Oct;24(5):783-9.
127. Gravanis I, Tzogani K, van Hennik P, de Graeff P, Schmitt P, Mueller-Berghaus J, et al. The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist.* 2016 Ene;21(1):102-9.
128. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015 Feb 19;125(8):1236-43.
129. Gerber NK, Atoria CL, Elkin EB, Yahalom J. Characteristics and outcomes of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma versus those with classical Hodgkin lymphoma: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 May 1;92(1):76-83.
130. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet.* 2012 Sep;380(9844):836-47.
131. Fanale M. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: what is the optimal treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013: 406-13.

132. Boudová L, Torlakovic E, Delabie J, Reimer P, Pfistner B, Wiedenmann S, et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. *Blood*. 2003 Nov 15;102(10):3753-8.
133. Nogová L, Reineke T, Eich HT, Josting A, Müller-Hermelink HK, Wingbermühle K, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2005 Oct;16(10):1683-7.
134. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2857-62.
135. Wirth A, Yuen K, Barton M, Roos D, Gogna K, Pratt G, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer*. 2005 Sep 15;104(6):1221-9.
136. Schlembach PJ, Wilder RB, Jones D, Ha CS, Fayad LE, Younes A, et al. Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Cancer J*. 2002 Sep-Oct;8(5):377-83.
137. Chen RC, Chin MS, Ng AK, Feng Y, Neuberg D, Silver B, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol*. 2010 Ene 1;28(1):136-41.
138. Parikh RR, Grossbard ML, Harrison LB, Yahalom J. Early-stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: the impact of radiotherapy on overall survival. *Leuk Lymphoma*. 2015 Oct 2:1-8.
139. Solanki AA, LeMieux MH, Chiu BC-H, Mahmood U, Hasan Y, Koshy M. Long-term outcomes in patients with early stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma treated with radiotherapy. *PLoS One*. 2013 Sep 18;8(9):e75336.
140. Xing KH, Connors JM, Lai A, Al-Mansour M, Sehn LH, Villa D, et al. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis. *Blood*. 2014 Jun 5;123(23):3567-73.
141. Nogová L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rüdiger T, Josting A, et al.; German Hodgkin Study Group. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: A comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2008 Ene 20;26(3):434-9.

142. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 20;32(9):912-8.
143. Hawkes EA, Wotherspoon A, Cunningham D. The unique entity of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: current approaches to diagnosis and management. *Leuk Lymphoma*. 2012 Mar;53(3):354-61.
144. Maeda LS, Advani RH. The emerging role for rituximab in the treatment of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2009 Sep;21(5):397-400.
145. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*; 2013 Dic 19;122(26):4182-8.
146. Canellos GP, Mauch P. What is the appropriate systemic chemotherapy for lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma? *J Clin Oncol*. 2010 Ene 1;28(1):e8.
147. Fanale M, Lai C, McLaughlin P, Romaguera J, Fayad L, Hagemeister F, et al. Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL) Patients Treated with R-CHOP. *Blood* [Internet]. 2015 Oct 12;116(21):2812. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/116/21/2812?sso-checked=true>
148. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, Delmer A, Reman O, Morschhauser F, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):631-9.
149. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 Feb 10;28(5):793-9.
150. Miettinen M, Franssila KO, Saxén E. Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer*. 1983 Jun 15;51(12):2293-300.
151. 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 Ene 1;111(1):109-11.
152. Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, Klimm B, Halbsguth T, Böll B, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2011 Oct 20;118(16):4363-5.

153. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, Horwich A, Thomas K, Wotherspoon A. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21(10):2061-8.
154. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 May 12;379(9828):1791-9.
155. Ansell SM, Armitage JO. Positron emission tomographic scans in lymphoma: convention and controversy. *Mayo Clin Proc*. 2012 Jun;87(6):571-80.
156. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 Abr 10;27(11):1906-14.
157. Sickinger M-T, 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 Ene 9;1:CD010533.
158. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010 Dic 2;116(23):4934-7.
159. O'Brein A, Ladrón de Guevara D. Imágenes en oncología: generalidades y aplicaciones. *Rev Med Clin Condes [Internet]*. 2013;24(4):571-7. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90360802&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=202&ty=127&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v24n04a90360802pdf001.pdf
160. Glatstein E, Mchardy-Young S, Brast N, Eltringham J, Kriss J. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971 Jun;32 (6):833-41.
161. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1991 Ago 29;325(9):599-605.
162. Gotti M, Fiaccadori V, Bono E, Landini B, Varettoni M, Arcaini L, et al. Therapy-Related late adverse events in Hodgkin' s lymphoma. *Lymphoma [Internet]*. 2013;2013. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/lymph/2013/952698/>

163. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH, et al. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2015 Ago 1;116(3):442-6.
164. Villarraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. Cardio-oncology: role of echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jul-Ago;57(1):10-8.
165. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood*. 2014 Nov 27;124(23):3373-9.
166. Ng AK, Bernardo MVP, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):1989-96.
167. Rojas P B, Perella A M, Ania L A, Arribas M T, Guardia D L, González B I, et al. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin durante la gestación: a propósito de dos casos. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2014 Oct;79(5):439-42. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262014000500013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
168. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica*. 2007 Sep;92(9):1230-7.
169. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Sep;8(3):211-7.
170. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004 May;103(5 Pt 1):981-91.
171. Eyre TA, Lau I-J, Mackillop L, Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol*. 2015 Jun;169(5):613-30.
172. Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009 Dic;84(12):830-41.
173. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-70.
174. Connors JM. Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;334-9.

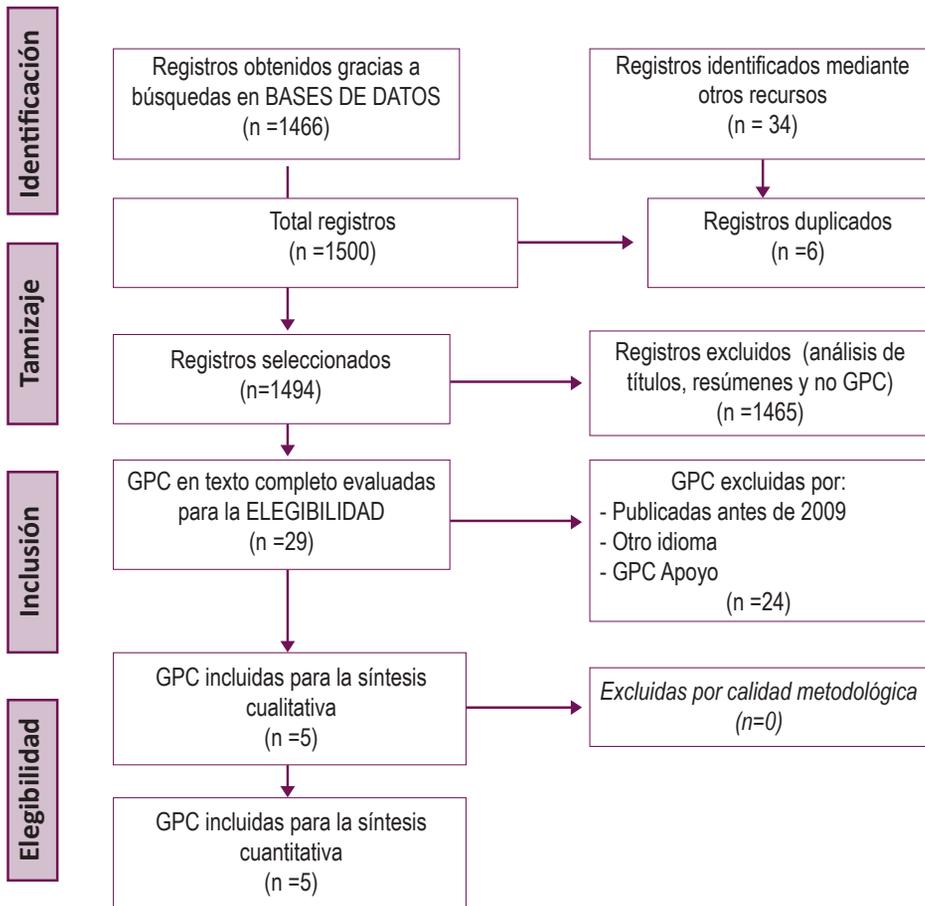
175. Sagan D, Semczuk A, Lampka E. Combination chemotherapy for Hodgkin's lymphoma during pregnancy: Favorable outcome for mother and child. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Ago;36(4):882-6.
176. Glasziou P, Mar C Del, Salisbury J. Evidence based medicine workbook. Finding and applying the best research evidence to improve patient care [Internet]. Londres: BMJ Publishing Group; 2010. Disponible en: http://faculty.ksu.edu.sa/hisham/Documents/PHCL_525/Evidence_based_Medicine_Workbook.pdf
177. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ*. 1999 Feb;318(7183):593-6.
178. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al.; ILROG. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jul 15;89(4):854-62.
179. Hoskin PJ, Díez P, Williams M, Lucraft H, Bayne M; Participants of the Lymphoma Radiotherapy Group. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013 Ene;25(1):49-58.

18. Anexos

Anexo Declaración prisma

PROCESO INCLUSIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE LINFOMAS EN PACIENTES ADULTOS

Declaración PRISMA



Anexo 2. Nivel de evidencia y grado de recomendación

El concepto de medicina basada en la evidencia (MBE) fue desarrollado por la Escuela de Medicina de la Universidad de McMaster de Canadá. La MBE es el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado individual de los pacientes [176].

Existen diferentes formas de gradar la evidencia en función del rigor metodológico del diseño de los estudios y se pueden construir escalas de clasificación jerárquica de la evidencia a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto de la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria.

Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

La Escala de Shekelle Modificada y colaboradores clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia usa números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación, letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para metaanálisis de estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorizar	B. Directamente basada en evidencia de categoría II, o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Evidencia de al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia de categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia de categoría I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías II o III

Fuente: Shekelle P, et al. Clinical guidelines: developing guidelines [177].

Anexo 3. Definiciones de regiones nodales linfáticas

	Ann Arbor	EORT	GHSG
Cervical/ Supraclavicular derecho			
Infraclavicular/ Subpectoral derecho			
Axila derecha			
Cervical/ Supraclavicular izquierdo			
Infraclavicular/ subpectoral izquierdo			
Axila izquierda			
Mediastino			
Hilio derecho			
Hilio izquierdo			
TOTAL	9	5	5

Tomado y traducido de: National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma [4].

Anexo 4. Criterios de Deauville para la PET-TC

Puntaje	Resultado de la PET-TC
1	Ausencia de captación
2	Captación \leq mediastino
3	Captación $>$ mediastino, pero \leq hígado
4	Captación moderadamente incrementada en comparación con el hígado
5	Captación notablemente incrementada en comparación con el hígado en y/o lesiones nuevas
X	Nuevas áreas de captación con poca probabilidad de relación con el linfoma

Tomado y traducido de: National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma [4].

Anexo 5. Revisión de criterios para la evaluación de respuesta

Respuesta y sitio		Respuesta basada con PET-TC	Respuesta basada con TC
Completa	Completa	Respuesta metabólica completa	Respuesta radiográfica completa (todo de lo siguiente)
Nódulos linfáticos y sitios extralinfáticos	<ul style="list-style-type: none"> Puntaje 1, 2 o 3* con o sin masa residual en una escala de 5 puntos (Deauville) Se reconoce que el anillo de Waldeyer o en sitios extranodales con alta captación fisiológica o con activación inducida en el bazo o médula ósea (por uso de quimioterapia o factores estimulantes de colonias mieloides), la captación puede ser mayor que mediastino y/o hígado normal. En estas circunstancias, la respuesta metabólica completa puede deducirse si la captación en sitios de compromiso inicial no es mayor que el tejido normal circundante, incluso si el tejido tiene una alta captación fisiológica. 	<ul style="list-style-type: none"> Regresión de nódulo diaanal/ masas nodales a menos de ≤ 1.5 cm en el (LD) diámetro transverso máximo de una lesión Ausencia de la enfermedad extralinfática 	
Lesión no medible	No aplica		Ausente
Agrandamiento de órganos	No aplica		Regresión a la normalidad
Nuevas lesiones	Ninguna		Ninguna
Médula ósea	Ninguna evidencia de enfermedad ávida por la captación de FDG (fluorodesoxiglucosa) en la médula		Morfología normal en la biopsia; si la morfología es indeterminada, la inmunohistoquímica debe ser negativa
Parcial	Respuesta metabólica parcial		Remisión parcial (todo de lo siguiente)
Nódulos linfáticos y sitios extralinfáticos	<ul style="list-style-type: none"> Puntaje 4 o 5 en una escala de 5 puntos (Deauville) con reducción de la captación comparada con una PET inicial y masa(s) residuales de cualquier tamaño. Cuando la PET es interina, los hallazgos sugieren respuesta de enfermedad. Si estos hallazgos son encontrados al final del tratamiento, son indicadores de enfermedad residual. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución ≥ 50 % de la suma del producto en los diámetros perpendiculares de lesiones múltiples de hasta seis nódulos blanco medibles y sitios extranodales. Cuando una lesión es muy pequeña para la medición en la TC, asignar 5x5 mm como el valor por defecto. Cuando la lesión ya no es visible, 0x0 mm. Para un nódulo $> 5x5$ mm, pero más pequeño que lo normal, usar la medición real para el cálculo. 	
Lesión no medible	No aplica		Ausente/normal, regresión, pero no incremento.
Agrandamiento de órganos	No aplica		Bazo debe tener una regresión > 50 % de su longitud de su tamaño normal.
Nuevas lesiones	Ninguna		Ninguna

Médula ósea	La captación residual es mayor que la captación de la médula ósea, pero reducida comparada con la PET inicial (captación difusa compatible con cambios reactivos asociados a la quimioterapia). Si existen cambios focales persistentes en la médula, en el contexto de una respuesta nodal, se debe considerar realizar biopsia o control seriado con pruebas de imagen (TAC).	No aplica
Ninguna respuesta o enfermedad estable	Ninguna respuesta metabólica	Enfermedad estable
Nódulos diana/masas nodales, lesiones extranodales	Score 4 o 5 en una escala de 5 puntos sin cambios significativos en la captación de FDG en la PET inicial, interina o final del tratamiento. No existen nuevas lesiones o lesiones progresivas	Disminución < 50 % desde la referencia en suma del producto en los diámetros perpendiculares de lesiones múltiples de hasta seis nódulos dominantes medibles y sitios extranodales; no cumple ningún criterio para progresión de enfermedad.
Lesión no medible	No aplica	No existe incremento compatible con progresión
Agrandamiento de órganos	No aplica	No existe incremento compatible con progresión
Nuevas lesiones	Ninguna	Ninguna
Médula ósea	No existen cambios desde la PET inicial	No aplica
Progresión de enfermedad	Enfermedad metabólica progresiva	Enfermedad progresiva requiere al menos uno de los siguientes
<ul style="list-style-type: none"> Nódulos diana individuales/masas nodales. Lesiones extranodales 	<ul style="list-style-type: none"> Score 4 o 5 en una escala de 5 puntos (Deauville) con un incremento en la intensidad de la captación desde la PET inicial y/o Nuevo foco ávido de FDG consistente con linfoma en la evaluación intermedia o final del tratamiento. 	Progresión PPD: <ul style="list-style-type: none"> Un nódulo individual/lesión anormal con: <ul style="list-style-type: none"> LDI > 1,5 cm e incremento en $\geq 50\%$ desde el punto más bajo de PPD y un incremento del LDI o SDI a partir del punto más bajo 0,5 cm para lesiones ≤ 2 cm 1 cm para lesiones > 2 cm En caso de que exista esplenomegalia la longitud esplénica debe incrementarse más del 50 % del crecimiento anterior sobre el tamaño anterior; si no existe esplenomegalia previa, el bazo debe aumentar al menos 2 cm sobre su tamaño anterior Esplenomegalia nueva o recurrente
Lesiones no medibles	Ninguna	Progresión nueva o evidente de lesiones preexistentes no medibles previamente

<p>Nuevas lesiones</p>	<p>Nuevos focos ávidos por la captación de FDG consistentes con linfoma en lugar de otras etiologías (ejemplo: infección, inflamación). Si no está seguro sobre la etiología de las lesiones nuevas, se debe considerar biopsia o controles seriados con imagen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reaparición de una lesión previamente resuelta • Nuevo nódulo > 1,5 cm en cualquiera de los ejes • Nuevo sitio extranodal > 1,0 cm en cualquiera de los ejes; si es < a 1,0 cm en cualquiera de los ejes. Esta presencia debe ser atribuida de manera inequívoca a linfoma. • Enfermedad de cualquier tamaño que, posterior a la evolución, es atribuible de manera inequívoca a linfoma
<p>Médula ósea</p>	<p>Foco ávido por la captación de FDG nuevo o recurrente.</p>	<p>Compromiso nuevo o recurrente.</p>
<p>Abreviaturas: 5F5S (por sus siglas en inglés): escala de 5 puntos; TC: tomografía computarizada; FDG: fluorodeoxiglucosa; IHQ: inmunohistoquímica; LDI (por sus siglas en inglés): diámetro transversal más largo de una lesión; PET: tomografía por emisión de positrones; PPD (por sus siglas en inglés): producto vectorial de la LDI y el diámetro perpendicular; SDI (por sus siglas en inglés): eje más corto perpendicular a la LDI; SPD: suma del producto en los diámetros perpendiculares de lesiones múltiples. * Una puntuación de 3 en muchos pacientes indica un buen pronóstico con el tratamiento estándar, sobre todo si es en el momento de un análisis intermedio. Sin embargo, en ensayos con PET donde se investiga el desescalamiento, puede ser preferible considerar una puntuación de 3 como una respuesta inadecuada (para evitar el tratamiento deficiente). Lesiones dominantes medidas hasta 6 de los mayores nódulos dominantes, masas nodales y lesiones extranodales seleccionadas para ser claramente medibles en dos diámetros. Los nódulos deben ser preferentemente de regiones diferentes del cuerpo y deben incluir, cuando sea aplicable, superficies del mediastino y de retroperitoneo. Lesiones no nodales incluyen aquellas en los órganos sólidos (por ejemplo: hígado, bazo, riñones, pulmones), el compromiso gastrointestinal, lesiones cutáneas o los notados en la palpación. Lesiones no medibles: cualquier enfermedad no seleccionada como medible, enfermedad dominante y enfermedad realmente evaluable deben ser considerados no medibles. Estos sitios incluyen todos los nódulos, las masas nodulares y sitios extranodales no seleccionados como dominantes o medibles o que no cumplen con los requisitos de capacidad de medición, pero estos están todavía considerados anormales, así como enfermedad realmente evaluable, es decir cualquier sitio de sospecha de enfermedad que sería difícil de seguir cuantitativamente con la medición, incluyendo derrames pleurales, ascitis, lesiones óseas. Enfermedades leptomeníngicas, masas abdominales y otras lesiones que no pueden ser confirmadas y seguidas por imagen. En el anillo de Waldeyer o en sitios extraganglionares (ejemplo: tracto gastrointestinal, hígado, médula ósea), la captación de FDG puede ser mayor que, en el mediastino, con respuesta metabólica completa, pero no debe ser más alta que la captación fisiológica normal circundante (ejemplo: con la activación ósea como resultado de la quimioterapia o factores de crecimiento mieloide). + PET 5F5S: 1.- sin captación; 2.- captación < 0 = en mediastino; 3.- captación mayor en el mediastino pero < 0 = que el hígado; 4.- captación moderada > en hígado; 5.- captación marcadamente mayor que en el hígado y/o nuevas lesiones; X.- nuevas áreas de captación improbable que sean relacionadas con el linfoma.</p>		

Tomado y traducido de: Cheson et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification [52]

Anexo 6. Complicaciones posteriores al tratamiento del linfoma de Hodgkin

Toxicidades	Trastornos asociados:	Conductas que se debe seguir
<ul style="list-style-type: none"> Toxicidades leves (suelen desaparecer a los tres meses de finalizar el tratamiento) 		
Disfunción endocrina (hipotiroidismo, hipomenorrea, amenorrea, disminución de la libido)	Radioterapia (RT) y quimioterapia (QT)	<ul style="list-style-type: none"> Valorar función tiroidea con determinación de TSH (anual) a partir del primer año de seguimiento o siempre que existen síntomas clínicos de sospecha. Debe realizarse estudio hormonal completo en las mujeres que presenten amenorrea o síntomas menopáusicos después del tratamiento. En varones, el estudio de la función hormonal testicular solo debe realizarse si existe clínica de hipogonadismo.
Inmunosupresión prolongada	LH, QT, RT y corticoides	<ul style="list-style-type: none"> Biometría hemática, determinación de inmunoglobulinas especialmente IgM. Se debe realizar inmunizaciones.
Infecciones víricas	LH, QT, RT y corticoides	<ul style="list-style-type: none"> Biometría hemática, determinación de inmunoglobulinas (IgM). Educación al paciente sobre riesgos; en caso de sospecha de infección, realizar panel viral correspondiente.
<ul style="list-style-type: none"> Toxicidades graves (pueden o no desaparecer a los seis meses de finalizar el tratamiento, existe riesgo de cronificación) 		
Sintomatología respiratoria (fibrosis pulmonar)	RT, bleomicina	<ul style="list-style-type: none"> Pruebas funcionales respiratorias (espirometría) y tomografía pulmonar ante sintomatología respiratoria.
Lesión miocárdica y problemas cardiovasculares	RT, antraciclinas	<ul style="list-style-type: none"> Medida de tensión arterial y control de factores de riesgo cardiovascular. Considerar ECG y tomografía de coronarias a los 10 años de fin de tratamiento y cada 3 a 5 años en pacientes de alto riesgo. Considerar ecografía vascular si recibió RT en cuello. Control de lípidos bianual.
Esterilidad	RT, QT	<ul style="list-style-type: none"> Controles con especialista (ginecología y urología). Valorar niveles de estrógenos y progesterona (principalmente en pacientes jóvenes). Criopreservación preventiva.
Infecciones oportunistas	Inmunosupresión prolongada	<ul style="list-style-type: none"> Biometría hemática, determinación de inmunoglobulinas, especialmente IgM. Se debe realizar inmunizaciones. Educación al paciente sobre riesgos; en caso de sospecha de infección, realizar panel viral correspondiente.
Astenia	Multifactorial	<ul style="list-style-type: none"> Control clínico. Control psicológico.
Problemas psicológicos	Multifactorial	<ul style="list-style-type: none"> Evaluación psicológica. Evaluación psiquiátrica. Educación al paciente.

Trastornos psicosociales	Multifactorial	<ul style="list-style-type: none"> Evaluación psicológica. Evaluación psiquiátrica. Educación al paciente.
<ul style="list-style-type: none"> Toxicidades potencialmente mortales (pueden aparecer a los pocos meses de finalizar el tratamiento o pasados muchos años) 		
Leucemia mieloblástica aguda, síndrome mielodisplásico	QT, RT	<ul style="list-style-type: none"> Control hematológico planificado; ante sospecha de malignidad, realizar estudios de médula ósea
Linfoma no Hodgkin	Desconocido	<ul style="list-style-type: none"> Ante sospecha clínica: biopsia de masa o ganglio afectado y estudios de imagen.
Tumores sólidos (cáncer de pulmón, mama, colon y otros)	RT, QT con alquilantes	<ul style="list-style-type: none"> Pulmón: considerar tomografía de tórax en pacientes con riesgo incrementado (tabaquismo y RT mediastínica). Mama: realizar tamizaje anual en pacientes que hayan recibido RT axilar o mediastínica posterior a 8 a 10 años del tratamiento o en mujeres mayores de 40 años. Las pacientes que hayan recibido RT mediastínica entre los 10 a 30 años de edad se recomienda realizar tamizaje con mamografía, ecografía y resonancia magnética Colon: colonoscopia cada 10 años en paciente \geq 50 años; si existe alto riesgo, empezar a partir de los 40 años. En caso de otros tumores sólidos, dependerá del examen físico.
Sepsis fulminante posesplenectomía o irradiación esplénica	Esplenectomía	<ul style="list-style-type: none"> Vacuna contra influenza anualmente. Meningococo, neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i> revacunar luego de cinco a siete años después de finalizado el tratamiento.

Anexo 7. Medicamentos avalados para esta guía

Bleomicina

ATC	L01DC01
Indicación avalada en esta guía	Linfoma de Hodgkin en esquema ABVD, esquema BEACOPP y BEACOPP escalado
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral: 15 UI
Dosis	<p>Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo oncológico clínico y hematólogo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. <p>Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. Agente esclerosante para el tratamiento de derrame pleural maligno.</p> <ul style="list-style-type: none"> Antes del inicio de infusión, se sugiere la administración de corticoides intravenosos: dexametasona: 4 mg intravenosa <p><u>En esquema ABVD:</u> 10 UI/m² <u>En esquema BEACOPP:</u> 10 UI/m² <u>En esquema BEACOPP escalado:</u> 10 UI/m²</p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> Fibrosis pulmonar dependiente de dosis > 400 UI y asociado a radioterapia. Se recomienda realizar un estudio de la función pulmonar, espirometría. La neumonitis con progresión hacia una fibrosis pulmonar es la toxicidad más severa. Tener precaución con la administración de oxígeno puro.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes, administración concomitante con brentuximab, incrementa notablemente la toxicidad pulmonar, infección pulmonar aguda con función pulmonar reducida, ataxia telangiectasia.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: toxicidad mucocutánea con eritema, erupción, hiperpigmentación y urticaria, fiebre, mucositis, neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, anorexia, pérdida de peso, taquipnea.</p> <p>Poco frecuentes: náusea, alopecia, confusión, temblores, reacciones anafilactoideas, onicolisis, prurito, engrosamiento de la piel, escleroderma, paresia, reacciones de hipersensibilidad, hipotensión, escalofríos.</p> <p>Raros: infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, ACV, fenómeno de Raynaud, hepatotoxicidad, toxicidad renal, mielotoxicidad, trombocitopenia microangiopática.</p>
Interacciones	<p>Disminuye su eficacia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenitoina: disminuye los niveles de fenitoina por incremento de su metabolismo hepático, con riesgo de convulsiones. Reduce efecto de la digoxina. <p>Aumenta efectos adversos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> Brentuximab: aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar. Cisplatino: incrementa el riesgo de citotoxicidad por incremento de los niveles de bleomicina. Aumenta el riesgo de fenómeno de Raynaud. Tenofovir: bleomicina incrementa los niveles plasmáticos de este fármaco, por disminución de su excreción renal, con incremento de su toxicidad. Filgrastim aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Carboplatino

ATC	L01XA02
Indicación avalada en esta guía	Componente del esquema quimioterápico IGEV, ICE y MINE en el tratamiento de la recaída de linfoma de Hodgkin
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral 150 mg - 450 mg Líquido parenteral 10 mg/ml
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas (hematólogo-oncólogo clínico) con experiencia en su manejo. • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. En esquema IGEV: 2 g/m ² /día En esquema ICE: 5 g/m ² En esquema MINE: 1,5 g/m ² /día
Precauciones	Se ha detectado anomalías en los resultados de las pruebas de función hepática con la administración de altas dosis de este fármaco. <ul style="list-style-type: none"> • El riesgo de presentar neuropatía se incrementa en pacientes mayores de 65 años que previamente se han tratado con este medicamento. • Administrar con precaución a pacientes pediátricos, nefropatías, enfermedad neuromuscular, adultos mayores. • La administración conjunta con fármacos neurotóxicos y ototóxicos realizarla con precaución. • La administración de este fármaco produce nefrotoxicidad la misma es potenciada por antibióticos aminoglucósidos. Menos efecto nefrotóxico que el cisplatino. • Se pueden presentar reacciones anafilácticas severas las mismas que ocurren minutos después de la administración de este fármaco. • Puede producir supresión de la médula ósea severa con notable trombocitopenia, leucopenia, afectando la coagulación y la respuesta inmune ante agentes infecciosos. • Disminución de agudeza visual.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes, incluyendo platino y manitol, mielosupresión severa, insuficiencia renal severa, sangrado activo.
Efectos adversos	Frecuentes: mielotoxicidad, náusea, vómito, nefrotoxicidad, ototoxicidad, alopecia, pérdida de magnesio, astenia. Poco frecuentes: reacción anafilactoidea, prurito, rash cutáneo, urticaria, eritema, hipokalemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia, arritmias, bradicardia, taquicardia, microangiopatía trombótica, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de las aminotransferasas, neuropatía periférica. Raros: leucemia aguda, convulsiones, ACV, encefalopatía, tinitus, sordera, hipersensibilidad inmune, hiperbilirrubinemia, alteraciones visuales, deshidratación, estomatitis, fibrosis pulmonar

Interacciones	<p>Disminuye su eficacia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenitoína: la administración concomitante de carboplatino con fenitoína disminuye sus niveles plasmáticos por mecanismo no establecido. <p>Aumenta efectos adversos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bleomicina, metotrexato: aumenta la toxicidad pulmonar Vancomicina: incrementa el riesgo de nefrotoxicidad Aminoglucósidos, capreomicina, polimixina, bacitracina, cidofovir, ciclosporina, furosemida: incrementa el riesgo de nefro y ototoxicidad. Hidroxiurea, zidovudina: efecto tóxico aditivo, aumentan riesgo de supresión de la médula ósea con el quimioterápico con filgrastim.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Ciclofosfamida

ATC	L01AA01
Indicación avalada en esta guía	Linfoma de Hodgkin en esquemas RCHOP, BEACOPP y BEACOPP escalado
Forma farmacéutica y concentración	Sólido oral 50 mg Sólido parenteral 500 mg-1000 mg
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas (hematólogo-oncólogo clínico) con experiencia en su manejo. Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. Dosis será calculada según protocolo y por superficie corporal y/o kg de peso. <p><u>En esquema RCHOP:</u> 750 mg/m² <u>En esquema BEACOPP:</u> 650 mg/m² <u>En esquema BEACOPP escalado:</u> 1200 mg/m²</p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> En tratamiento con dosis altas del medicamento. Uso concomitante con cardiotoxicos, citotóxicos o radioterapia. En insuficiencia hepática y renal. En pacientes con cardiopatías. Infecciones severas. Leucopenia, trombocitopenia. En períodos prolongados de administración existe el riesgo potencial. En irradiación pélvica que puede causar cistitis hemorrágica. Puede causar infertilidad en pacientes varones que recibieron altas dosis en la niñez. Vigilar la posibilidad de una malignidad secundaria. Utilizar medidas anticonceptivas durante tratamiento y seis meses luego de terminarlo.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes, mielosupresión severa, plaquetas ≤ 50 000.

Efectos adversos	<p>Frecuentes: náusea, vómito, anorexia, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, alopecia, prurito y <i>rash</i>, pigmentación cutánea, cambios en uñas, neutropenia, leucopenia.</p> <p>Poco frecuentes: trombocitopenia, anemia, amenorrea, esterilidad, mixedema, exantemas, vesículas.</p> <p>Raros: mielosupresión, aplasia medular, inmunosupresión, infecciones severas, malignidad secundaria, cistitis hemorrágica, fibrosis de vejiga urinaria, insuficiencia renal, cardiotoxicidad, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, neumonía, fibrosis pulmonar, toxicidad pulmonar severa, oclusión de la vena hepática, esterilidad, anafilaxia, hipersensibilidad, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, colitis hemorrágica, hepatotoxicidad, pancreatitis, neurotoxicidad.</p>
Interacciones	<p>Disminución de la eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Digoxina:</u> incrementa el riesgo de citotoxicidad, disminuyendo sus niveles y su eficacia, por inhibición de la absorción por un endotelio intestinal lesionado. <p>Aumento de los efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Carbamazepina:</u> incrementa los niveles de ciclofosfamida por alteración de su metabolismo por la enzima CYP3A4, incrementa la transformación en metabolito activo y el riesgo de toxicidad e hiponatremia. • <u>Bloqueadores TNF (etanercept):</u> mediante mecanismo desconocido, incrementa el riesgo de malignizaciones sólidas no cutáneas. • <u>Alopurinol:</u> disminuye su metabolismo incrementando su toxicidad. • <u>Succinilcolina:</u> incrementa el bloqueo neuromuscular prolongándolo. • <u>Azatioprina, clozapina, duloxetina, ganciclovir, hidroxiurea, interferón alfa y beta, primaquina:</u> incrementan el riesgo de mielosupresión. • <u>Citalopram, desmopresina, sertralina, venlafaxina:</u> incrementan el riesgo de hiponatremia y de síndrome de secreción inadecuada de ADH. • <u>Antiretrovirales, barbitúricos, primidona:</u> incrementan los metabolitos activos, aumentando el riesgo de toxicidad.
Uso en el embarazo	Categoría D

Cisplatino

ATC	L01XA01
Indicación avalada en esta guía	Componente del esquema quimioterápico DHAP y ESHAP en el tratamiento de la recaída de linfoma de Hodgkin
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral 0,5 mg/ml - 1 mg/ml Sólido parenteral 10 mg y 50 mg
Dosis	<p>Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo (oncólogo y hematólogo). Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. <p><u>En esquema DHAP:</u> 100 mg/m² <u>En esquema ESHAP:</u> 25 mg/m²/día</p>

Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Produce inflamación en el sitio de inyección. Su extravasación es irritante para los tejidos adyacentes, que puede producir úlceras y pérdida de tejido celular subcutáneo. • Administrar con precaución a niños, en nefropatías, en enfermedad neuromuscular y en adultos mayores. • Vigilar las reacciones clínicas y complementarias en la administración conjunta con fármacos neurotóxicos y ototóxicos. • La administración con este fármaco produce nefrotoxicidad que es potenciada por antibióticos aminoglucósidos. • Se recomienda realizar controles de creatinina sérica, BUN, clearance de creatinina, test audiométrico al inicio de la terapia con este fármaco y periódicamente en su administración, debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad. • Mielotoxicidad, que afecta la coagulación y la respuesta inmune ante agentes infecciosos. • Generalmente ocurre entre los días 18-23 posterior a la administración de este fármaco. La mielotoxicidad es más intensa en adultos mayores. • Deterioro de la audición.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes, mielosupresión severa, insuficiencia renal.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: mielotoxicidad, náusea, vómito, nefrotoxicidad, ototoxicidad, alopecia.</p> <p>Poco frecuentes: reacción anafilactoidea, prurito, <i>rash</i> cutáneo, urticaria, eritema, deshidratación, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia, arritmias, bradicardia, taquicardia, microangiopatía trombótica, anomalidades cardíacas, hipo, aumento de la amilasa sérica, malestar, astenia y deshidratación.</p> <p>Raros: leucemia aguda, convulsión, neuropatía periférica, ACV, encefalopatía, convulsiones, visión borrosa, tinitus, sordera, síndrome de Raynaud en uso concomitante con vinblastina y bleomicina.</p>
Interacciones	<p>Disminuye su eficacia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Fenitoína</u>: la administración concomitante de cisplatino con este fármaco disminuye sus niveles plasmáticos por mecanismo no establecido. <p>Aumenta efectos adversos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bleomicina, metotrexato</u>: aumenta la toxicidad pulmonar. • <u>Vancomicina</u>: incrementa el riesgo de nefrotoxicidad. • <u>Aminoglucósidos, capreomicina, polimixina, bacitracina, cidofovir, ciclosporina, furosemida</u>: incrementa el riesgo de nefro y ototoxicidad. • <u>Hidroxiurea, zidovudina</u>: efecto tóxico aditivo, aumentan riesgo de supresión de la médula ósea con el quimioterápico. • <u>Ifosfamida</u>: aumenta el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Citarabina

ATC	L01BC01
Indicación avalada en esta guía	Componente del esquema quimioterápico DHAP y ESHAP en el tratamiento de la recaída de linfoma de Hodgkin
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral 100 mg - 1000 mg
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo (oncólogo y hematólogo). • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. <p>En esquema DHAP: 2 g/m² En esquema ESHAP: 2 g/m²</p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Mielosupresión. • Se han reportado casos severos e incluso fatales por toxicidad del SNC, aparato gastrointestinal y toxicidad pulmonar. • La administración de este fármaco se ha asociado a cardiomiopatía con un riesgo subsecuente de muertes con el uso de dosis elevadas y en combinación de ciclofosfamida utilizadas como preparación para trasplante de médula ósea. • No administrar concomitantemente con alcohol bencílico en soluciones para administración intratecal o en neonatos.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o a sus componentes y meningitis
Efectos adversos	<p>Frecuentes: anorexia, náusea, vómito, diarrea, mucositis, tromboflebitis, sangrados, mielosupresión, <i>rash</i> cutáneo, fiebre, disfunción hepática, fotosensibilidad a altas dosis, perforación de córnea.</p> <p>Poco frecuentes: cefalea, neuropatía, dolor torácico, anemia, leucopenia, trombocitopenia, daño renal, infecciones oportunistas.</p> <p>Raros: neumonía, úlceras en piel, celulitis, retención urinaria, neuritis, ictericia, anafilaxis, sepsis, síndrome de citarabina, mialgia, dolor óseo, eritema, conjuntivitis y malestar.</p>
Interacciones	<p>Disminuye su eficacia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Flucitosina</u>: disminuye la eficacia de flucitosina por inhibición competitiva. Sin embargo, incrementa el riesgo de supresión medular. • <u>Digoxina</u>: reduce los niveles plasmáticos de digoxina por disminución de la absorción intestinal debida a alteración de su endotelio. • <u>Gentamicina</u>: disminuye la eficacia antibiótica con este fármaco por un mecanismo no establecido. <p>Aumenta efectos adversos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Azatioprina, flucitosina, ciclofosfamida, hidroxíurea, ganciclovir, primaquina, pirimetamina, zidovudina, sulfadoxina, ciclosporina, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b</u>: efecto tóxico aditivo, aumentan riesgo de supresión de la médula ósea con el quimioterápico.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Dacarbazina

ATC	L01AX04
Indicación avalada en esta guía	Linfoma de Hodgkin en esquema ABVD
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral 100 mg - 200 mg
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas (hematólogo-oncólogo) con experiencia en su manejo. • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. <p><u>En esquema ABVD: 375 mg/m²</u></p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Puede causar dolor severo y quemazón en el sitio de inyección o a lo largo de la vena. Para evitarlo, será necesario aumentar la dilución, reducir la velocidad de infusión. Colocar compresas frías para disminuir el dolor. • Riesgo de necrosis hepatocelular fatal. • La toxicidad más común de dacarbazina es hematopoyética (aplasia medular).
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes, lactancia, trombocitopenia severa, enfermedad hepática y renal grave.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: náusea, vómito, fiebre, mialgias, rubor facial, parestesias faciales, alopecia, eritema y dolor en el sitio de inyección, leucopenia, trombocitopenia.</p> <p>Poco frecuentes: <i>rash</i>, fotosensibilidad, anorexia, sabor metálico, síntomas parecidos a la influenza.</p> <p>Raros: anafilaxia, carcinogénesis, hemorragia cerebral, convulsiones, mielosupresión, necrosis hepática, trombosis de la vena hepática.</p>
Interacciones	<p>Disminución de la eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Digoxina:</u> incrementa el riesgo de citotoxicidad, disminuyendo sus niveles y su eficacia, por inhibición de la absorción por un endotelio intestinal lesionado. • Dacarbazina: disminuye el efecto de estas vacunas por actividad antagónica e incrementa el riesgo de infecciones por inmunosupresión. <p>Aumento de los efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Carboplatino, cisplatino, azatioprina, zidovudina, clozapina, duloxetina, ganciclovir, hidroxiurea, interferón alfa y beta, primaquina:</u> incrementa el riesgo de mielosupresión por actividad aditiva, realizar recuentos celulares con frecuencia. • <u>Citalopram, desmopresina, sertralina, venlafaxina:</u> incrementa el riesgo de hiponatremia y de síndrome de inhibición de ADH.
Uso en el embarazo	Categoría C. Carcinogénico y teratogénico en estudios realizados en animales.

Dexametasona

ATC	H02AB02
Indicación avalada en esta guía	Componente del esquema quimioterápico DHAP en el tratamiento de la recaída de linfoma de Hodgkin.
Forma farmacéutica y concentración	Sólido oral 4 mg y 8 mg Líquido parenteral 4 mg/ml
Dosis	<u>En esquema DHAP: 40 mg/día</u>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Los corticoides aumentan las concentraciones de glucosa en sangre, pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de los agentes hipoglucemiantes. • Puede reducirse al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el período más corto requerido. • Atrofia cortico-suprarrenal cuyas concentraciones plasmáticas han superado a las fisiológicas por un período mayor a tres semanas. • El retiro del glucocorticoide posterior al uso prolongado del mismo podría provocar una insuficiencia renal aguda. • Es necesario informar al anestesiólogo si el paciente está recibiendo glucocorticoides para prever una caída de la presión arterial durante un procedimiento quirúrgico o inmediatamente después. • Insuficiencia suprarrenal. • Aritmia cardíaca, bradicardia, colapso circulatorio y parada cardíaca en la administración intravenosa de cantidades elevadas y de forma rápida. • Signos de infección activa, cirrosis herpes simple ocular, hipertensión, diverticulitis, hipotiroidismo, miastenia gravis, úlcera péptica, osteoporosis, colitis ulcerativa, insuficiencia renal, diabetes, patologías tromboembólicas. • Epilepsia, glaucoma. • Infecciones virales (varicela, sarampión, herpes simple ocular, VIH). La varicela es un motivo de gran preocupación, ya que esta enfermedad, que normalmente no es grave, puede ser mortal en los pacientes inmunosuprimidos. • Anastomosis intestinales recientes. • Psicosis aguda y trastornos afectivos. • Niños y adultos mayores son más susceptibles a efectos adversos. En niños, hay mayor riesgo de hipertensión intracraneal y retardo en el crecimiento. • Síndrome de supresión, especialmente luego de uso prolongado, con insuficiencia suprarrenal aguda y grave, que puede poner en peligro la vida. • No efectivo en síndrome de dificultad respiratoria en neonatos. • Mínima actividad de retención de sodio, pero puede incrementarse con altas dosis. • Considerar el uso de un mineralocorticoide en insuficiencia suprarrenal. • Puede ocasionar reactivación de infecciones latentes o la exacerbación de infecciones recurrentes, dar tratamiento en la amebiasis activa antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides. • Incremento de la presión intracraneal en niños después de suspender la terapia. • Promueve la reactivación de tuberculosis latente. • Aumenta el riesgo de perforación en úlceras activas, latentes diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, colitis ulcerosa inespecífica. • Aumento de la excreción de calcio.

Contraindicaciones	Infecciones sistémicas por hongos, hipersensibilidad a los corticoesteroides, infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana adecuada, vacunación con virus vivos en pacientes que requieren dosis inmunosupresoras de corticoides, glaucoma, infección periocular, incluyendo infección viral en córnea o conjuntiva.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: visión borrosa, incremento del apetito, indigestión, nerviosismo, náusea, vómito, dispepsia, hiporexia, retención hídrica y de sodio, edema, cefalea, mareo, vértigo, insomnio, ansiedad, hipertensión arterial, hipokalemia, hiperglicemia., síndrome Cushing, atrofia de la piel, acné, hirsutismo, miopatías, ruptura de tendones y cicatrización deficiente de heridas por uso crónico, irregularidades menstruales, equimosis, reacción anafiláctica, angioedema, dermatitis alérgica.</p> <p>Poco frecuente: insuficiencia suprarrenal, inmunosupresión, fracturas y osteoporosis con uso prolongado, artralgias, psicosis, úlcera péptica, insuficiencia cardíaca congestiva, anafilaxia, seudotumor cerebral, alteraciones de crecimiento, osificación y pancreatitis en niños, cambios en la coloración de la piel, cataratas, convulsiones, diabetes mellitus.</p> <p>Raros: reacciones alérgicas, urticaria, delirio, desorientación, euforia, episodios maníaco depresivos, paranoia, psicosis, ceguera súbita.</p>
Interacciones	<p>Disminución de la eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, rifampicina:</u> por inducción enzimática, disminuyen niveles plasmáticos de corticoesteroides. • <u>Anticonceptivos orales:</u> pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas y ocurrir falla contraceptiva. • <u>Hormona de crecimiento:</u> pueden disminuir sus concentraciones. • <u>Hormona tiroidea y antitiroideos:</u> ajustar las dosis del corticoide, porque la metabolización del mismo está aumentada en hipertiroidismo y disminuida en hipotiroidismo. • <u>Neostigmina:</u> posible efecto antagonico, disminuye respuesta estimuladora de neostigmina sobre placa mioneural. • <u>Vacunas vivas (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus):</u> puede disminuir la respuesta inmunológica. Vacunar luego de tres meses de recibir corticoides sistémicos. <p>Aumento de los efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>AINE (incluyendo selectivos COX2):</u> efectos aditivos, incrementan riesgo de sangrado GI y edema por retención hidrosalina. • <u>Albendazol:</u> mayor riesgo de toxicidad, por mecanismo desconocido. • <u>Andrógenos:</u> efecto aditivo aumenta riesgo de hipercalcemia, edema y otros efectos adversos. • <u>Anticonceptivos orales y estrógenos:</u> aumentan los efectos tóxicos de los corticoesteroides. • <u>Amiodarona, amfotericina B, agonistas beta 2 adrenérgicos (salbutamol):</u> por efectos aditivos, mayor riesgo de efectos adversos e hipokalemia. • <u>Diazóxido:</u> efectos aditivos, aumenta riesgo de hiperglicemia. • <u>Digoxina:</u> por hipokalemia, mayor riesgo de arritmias. • <u>Diuréticos tiazídicos:</u> disminuye eficacia diurética, pero aumenta riesgo de hipokalemia. • <u>Imidazoles, macrólidos, quinolonas (ofloxacino, norfloxacin, levofloxacin y otras):</u> mayor riesgo de arritmia cardíaca por hipokalemia y prolongación del intervalo QT. Con quinolonas, aumenta también riesgo de ruptura del tendón de Aquiles. • <u>Inhibidores de la proteasa:</u> por inhibición del P450, aumentan efectos tóxicos de corticoesteroides.

Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Metformina, sulfonilureas, insulina</u>: disminuye eficacia de hipoglucemiantes por efecto antagónico. • <u>Metotrexato y otros inmunosupresores</u>: por efecto sinérgico, aumenta riesgo de infecciones. • <u>Paracetamol</u>: aumenta riesgo de hepatotoxicidad. • <u>Warfarina</u>: incrementan riesgo de sangrado GI.
Uso en el embarazo	Categoría C.

Doxorrubicina

ATC	L01DB01
Indicación avalada en esta guía	Linfoma de Hodgkin componente del esquema ABVD, RCHOP, BEACOPP y BEACOPP escalado
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral: 10 mg y 50 mg
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo (oncólogo clínico y hematólogo). • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal. • <u>En esquema RCHOP</u>: 50 mg/m² • <u>En esquema ABVD</u>: 25 mg/m² • <u>En esquema BEACOPP</u>: 25 mg/m² • <u>En esquema BEACOPP escalado</u>: 35 mg/m²
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatías • Utilizar solamente la vía intravenosa. En caso de extravasación, se produce una lesión tisular severa hasta la necrosis. No administrar por vía intramuscular o subcutánea. • Mielotoxicidad. • Se deberá reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática y renal. • Riesgo de cardiotoxicidad (cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca) que puede manifestarse meses o incluso años después del tratamiento. La insuficiencia cardíaca se produce por toxicidad acumulativa y se presenta especialmente cuando la dosis total recibida supera los 450 mg/m². Puede causar síndrome de lisis tumoral e hiperuricemia. • Puede ocasionar neoplasias secundarias. • En adultos mayores y niños, se ha reportado insuficiencia hepática, cuando se usa concomitantemente con radioterapia. • Uso de cardioprotectores de acuerdo al criterio clínico.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes. Tratamiento anterior con antraciclinas a dosis máximas acumulativas, insuficiencia hepática grave, presencia de miocardiopatía con insuficiencia miocárdica.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: mielotoxicidad, prurito, náusea, vómito, estomatitis, astenia, insuficiencia cardíaca, <i>rash</i>, alopecia, anorexia, constipación y diarrea.</p> <p>Poco frecuente: cardiomiopatía, fotosensibilidad, arritmias cardíacas, colitis necrotizante, hiperuricemia, pigmentación de la orina, hiperpigmentación cutánea en zonas con irradiación previa.</p> <p>Raros: cardiotoxicidad, pericarditis, miocarditis, infección, hemorragia, sepsis, reacciones anafilácticas, reacción severa en el sitio de inyección, necrosis por extravasación, leucemia secundaria, síndrome de lisis tumoral, síndrome mano pie.</p>

Interacciones	<p>Disminución de la eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Barbitúricos, corticoides</u>: disminuyen los niveles de doxorubicina al inducir su metabolismo mediante la enzima CYP3A4. <p>Aumento de los efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Atazanavir, darunavir, nevirapina, nefazodona, cimetidina, claritromicina</u>: inhiben el metabolismo hepático dependiente de CYP3A4. Incrementa los niveles de doxorubicina y su toxicidad. • <u>Ciclosporina</u>: incrementa los niveles de doxorubicina, por inhibición de su metabolismo hepático, por disminución de su excreción renal y disminución de la ligadura proteica con la glicoproteína MDR1. Esto incrementa significativamente su toxicidad. • <u>Amiodarona, eritromicina, quinidina, reserpina, verapamilo</u>: incrementa los niveles de doxorubicina al afectar el transporte mediado por la glicoproteína MDR1. • Ciclofosfamida aumenta el riesgo de cistitis hemorrágica. • 6- Mercaptopurina aumenta la hematotoxicidad. • Doxorubicina asociado a radioterapia aumenta el riesgo de cardiopatía. • No administrar conjuntamente con heparinas y fluoracilo por incompatibilidad. • Verapamilo aumenta la concentración plasmática de doxorubicina.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Etopósido

ATC	L01CB01
Indicación avalada en esta guía	Linfoma de Hodgkin en esquema BEACOPP, BEACOPP escalado MINE, ICE y ESHAP
Forma farmacéutica y concentración	Sólido oral 50 mg Líquido parenteral 20 mg/ml
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo (oncólogo y hematólogo). • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. <p><u>En esquema BEACOPP: 10 mg/m²/día</u> <u>En esquema BEACOPP escalado: 200 mg/m²/día</u> <u>En esquema MINE: 80 mg/m²/día</u> <u>En esquema ICE: 100 mg/m²/día</u> <u>En esquema ESHAP: 40 mg/m²/día</u></p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Es un potente mielosupresor. Puede producir infecciones y sangrados. • No administrar el medicamento de forma rápida por vía intravenosa. Puede producir inflamación local. • Administrar con precaución en pacientes con alteración de la función renal, insuficiencia hepática. • Probabilidad de reacciones anafilácticas. • Pacientes con radioterapia conjunta, cardiopatía (arritmias o anginas).
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes.

Efectos adversos	<p>Frecuentes: trombocitopenia, náusea, vómito, diarrea, anorexia, estreñimiento, alopecia.</p> <p>Poco frecuentes: estomatitis, reacciones de hipersensibilidad, hipotensión ortostática, neuropatía periférica, broncoespasmo, toxicidad hepática, fiebre, prurito, urticaria, <i>rash</i> cutáneo.</p> <p>Raros: leucemia aguda, confusión, hipercinesia, somnolencia, mareos, fatiga, alteración del gusto, disfagia, convulsiones, hiperuricemia, malestar general, neumonía intersticial, estreñimiento, síndrome de Steven Johnson.</p>
Interacciones	<p>Disminuye su eficacia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, dexametasona, efavirenz:</u> disminuyen los niveles de etopósido por inducción enzimática de su metabolismo. <p>Aumenta efectos adversos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ciclosporina, nefazodona, cimetidina:</u> incrementa los niveles de etopósido por inhibición del metabolismo hepático. • <u>Amiodarona, atazanavir, atorvastatina:</u> aumenta los niveles de etopósido por inhibición del transporte con la P-glicoproteína MDR-1. • <u>Azatioprina, flucitosina, hidroxiurea, ganciclovir, primaquina, pirimetamina, zidovudina, sulfadoxina, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b:</u> efecto tóxico aditivo, aumentan riesgo de supresión de la médula ósea con el quimioterápico. • Aumenta la concentración plasmática de cumarínicos. • Resistencia cruzada con antraciclínicos. • Uso concomitante de etopósido y clozapina aumenta el riesgo de agranulocitosis. • Mitomicina aumenta la toxicidad pulmonar.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Gemcitabina

ATC	L01BC05
Indicación avalada en esta guía	Componente del esquema quimioterápico ICE en el tratamiento de la recaída de linfoma de Hodgkin.
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral 200 mg y 1000 mg
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo (oncólogo y hematólogo). • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. <p><u>En esquema ICE:</u> AUC= 5(800 mg máximo)</p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda al inicio de cada ciclo (en combinación con sales de platino o taxanos) un control de neutrófilos que debería ser mayor a $1,5 \times 10^6/\text{ml}$, y plaquetas mayores a $108/\text{ml}$. • Se recomienda valorar periódicamente la función hepática y renal • Existe el riesgo de mayor toxicidad en la administración concomitante con radioterapia.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes.

Efectos adversos	<p>Frecuentes: mielotoxicidad, anorexia, cefaleas, insomnio, somnolencia, tos, rinitis, disnea, vómito, náusea, prurito, <i>rash</i> cutáneo, alopecia, fiebre, astenia, escalofrío.</p> <p>Poco frecuentes: ACV, arritmias (supraventricular), insuficiencia cardíaca, diarrea, estreñimiento, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, aumento de la bilirrubina. Sudoración, dolor de espalda, mialgia, hematuria, proteinuria, síndrome seudogripal, edema periférico y facial (tras interrupción del tratamiento).</p> <p>Raros: reacción anafiláctica, vasculitis periférica, hipotensión, neumonitis, broncoespasmo, ulceración, vesículas, ampollas, descamación, síndrome de Stevens Johnson.</p>
Interacciones	<p>Aumenta efectos adversos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warfarina, heparina: aumenta el efecto anticoagulante. • Azatioprina, flucitosina, hidroxiurea, ganciclovir, primaquina, pirimetamina, zidovudina, sulfadoxina, ciclosporina, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b: efecto tóxico aditivo, aumentan riesgo de supresión de la médula ósea con el quimioterápico. • Aumenta toxicidad por radioterapia.
Uso en el embarazo	Categoría D.

fosfamida

ATC	L01AA06
Indicación avalada en esta guía	Componente del esquema quimioterápico IGEV, ICE y MINE en el tratamiento de la recaída de linfoma de Hodgkin
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral 1000 mg
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas (hematólogo y oncólogo) con experiencia en su manejo. • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. <p><u>En esquema IGEV: 2 g/m²/día</u> <u>En esquema ICE: 5 g/m²</u> <u>En esquema MINE: 1,5 g/m²/día</u></p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal • Insuficiencia hepática • Mielosupresión
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes, mielosupresión severa.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: alopecia, cistitis hemorrágica, náusea, vómito, leucopenia, trombocitopenia, nefrotoxicidad, hematuria, acidosis metabólica, toxicidad del SNC e infecciones.</p> <p>Poco frecuentes: alucinaciones, psicosis, depresión, alteración de nervios craneales, polineuropatía, convulsiones, coma, insuficiencia renal aguda, acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, cardiotoxicidad, coagulopatía, reacciones de hipersensibilidad.</p> <p>Infrecuentes: tromboflebitis, diarrea, estreñimiento, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, pancreatitis aguda, insuficiencia cardíaca.</p>

Interacciones	<p>Disminución de la eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Digoxina</u>: incrementa el riesgo de citotoxicidad, disminuyendo sus niveles y su eficacia, por inhibición de la absorción por un endotelio intestinal lesionado. <p>Aumento de los efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Carbamazepina</u>: incrementa los niveles de ciclofosfamida por alteración de su metabolismo por la enzima CYP3A4, incrementa la transformación en metabolito activo y el riesgo de toxicidad e hiponatremia. • <u>Bloqueadores TNF (etanercept)</u>: mediante mecanismo desconocido incrementa el riesgo de malignizaciones sólidas no cutáneas. • <u>Alopurinol</u>: disminuye su metabolismo incrementando su toxicidad. • <u>Succinilcolina</u>: incrementa el bloqueo neuromuscular, prolongándolo. • <u>Azatioprina, clozapina, duloxetina, ganciclovir, hidroxiurea, interferón alfa y beta, primaquina</u>: incrementan el riesgo de mielosupresión • <u>Citalopram, desmopresina, sertralina, venlafaxina</u>: incrementan el riesgo de hiponatremia y de síndrome de secreción inadecuada de ADH. • <u>Antiretrovirales, barbitúricos, primidona</u>: incrementan los metabolitos activos, aumentando el riesgo de toxicidad.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Mesna

ATC	V03AF01
Indicación avalada en esta guía	Asociado a todos los esquemas que usan ifosfamida (IGEY, ICE y MINE)
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral 100 mg/ml
Dosis	La siguiente prescripción se hace basada en una dosis de ifosfamida de 1,2 g/m ² . Asociado a ifosfamida en tratamiento de cáncer testicular de células germinales u otras neoplasias: Adultos: 240 mg/m ² intravenoso, 15 minutos antes y 4 y 8 horas de la administración de ifosfamida
Precauciones	- No previene nefrotoxicidad, mielosupresión o neurotoxicidad. - No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes
Efectos adversos	<p>Frecuentes: náusea, vómito, anorexia, astenia, fatiga, fiebre.</p> <p>Poco frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, anemia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, alopecia.</p> <p>Raros: ansiedad, confusión, convulsiones, cefalea, insomnio, dolor, somnolencia, dolor torácico, edema, taquicardia, tos, disnea, neumonía, diarrea, hematuria, hipokalemia, dolor de espalda.</p>
Interacciones	• No se ha reportado interacciones significativas.
Uso en el embarazo	Categoría B.

Metilprednisolona succinato

ATC	H02AB04
Indicación avalada en esta guía	Componente del esquema quimioterápico ESHAP en el tratamiento de la recaída de linfoma de Hodgkin
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral 125 mg y 500 mg
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Es el medicamento de elección en las emergencias (asma, <i>shock</i> anafiláctico) o para la administración de pulsos de megadosis. • Se recomienda un período máximo de 48-72 horas de corticoides a dosis elevadas, hasta que la situación del paciente se haya estabilizado, ya que el tratamiento prolongado con corticosteroides en dosis altas, puede provocar efectos secundarios graves. • La administración intravenosa se debe realizar lentamente en un período recomendado de cinco minutos en casos de emergencia y 30 minutos en casos de no emergencia. <p><u>En esquema ESHAP: 500 mg/día</u></p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Los corticoides aumentan las concentraciones de glucosa en sangre; pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de los agentes hipoglucemiantes. • Puede reducirse al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el período más corto requerido. • Atrofia corticosuprarrenal cuyas concentraciones plasmáticas han superado a las fisiológicas por un período mayor a tres semanas. • El retiro del glucocorticoide posterior al uso prolongado del mismo podría provocar una insuficiencia renal aguda. • Es necesario informar al anestesista si el paciente está recibiendo glucocorticoides para prever una caída de la presión arterial durante un procedimiento quirúrgico o inmediatamente después. • Insuficiencia suprarrenal. • Arritmia cardíaca, bradicardia, colapso circulatorio y parada cardíaca en la administración intravenosa de cantidades elevadas y de forma rápida. • Signos de infección activa, cirrosis herpes simple ocular, hipertensión, diverticulitis, hipotiroidismo, miastenia gravis, úlcera péptica, osteoporosis, colitis ulcerativa, insuficiencia renal, diabetes, patologías tromboembólicas. • Epilepsia, glaucoma. • Infecciones virales (varicela, sarampión, herpes simple ocular, VIH). La varicela es un motivo de gran preocupación, ya que esta enfermedad, que normalmente no es grave, puede ser mortal en los pacientes inmunosuprimidos. • Anastomosis intestinales recientes. • Psicosis aguda y trastornos afectivos. • Niños y adultos mayores son más susceptibles a efectos adversos. En niños, hay mayor riesgo de hipertensión intracraneal y retardo en el crecimiento. • Síndrome de supresión, especialmente luego de uso prolongado, con insuficiencia suprarrenal aguda y grave, que puede poner en peligro la vida. • No efectivo en síndrome de dificultad respiratoria en neonatos. • Mínima actividad de retención de sodio, pero puede incrementarse con altas dosis.

<p>Precauciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar el uso de un mineralocorticoide en insuficiencia suprarrenal. • Puede ocasionar reactivación de infecciones latentes o la exacerbación de infecciones recurrentes. Dar tratamiento en la amebiasis activa antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides. • Incremento de la presión intracraneal en niños después de suspender la terapia. • Promueve la reactivación de tuberculosis latente. • Aumenta el riesgo de perforación en úlceras activas, latentes diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, colitis ulcerosa inespecífica. • Aumento de la excreción de calcio.
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Hipersensibilidad a los corticoesteroides, infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana adecuada, <i>shock</i> séptico, vacunación con virus vivos en pacientes que requieren dosis inmunosupresoras de corticoides, infecciones oftálmicas causadas por bacterias, hongos o virus, pues puede exacerbar la infección.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p>Frecuentes: visión borrosa, incremento del apetito, indigestión, nerviosismo, náusea, vómito, dispepsia, hiporexia, retención hídrica y de sodio, edema, cefalea, mareo, vértigo, insomnio, ansiedad, hipertensión arterial, hipokalemia, hiperglucemia, síndrome Cushing, atrofia de la piel, acné, miopatías, irregularidades menstruales, equimosis, reacción anafiláctica, angioedema, dermatitis alérgica.</p> <p>Poco frecuente: insuficiencia suprarrenal, inmunosupresión, fracturas y osteoporosis con uso prolongado, artralgias, trastornos psicóticos, úlcera péptica, retención de líquidos y sodio, insuficiencia cardíaca congestiva, hipersensibilidad, alteraciones de crecimiento, osificación y pancreatitis en niños, cambios en la coloración de la piel, cataratas, convulsiones, exacerbación de diabetes mellitus, ruptura de tendones y cicatrización deficiente de heridas por uso crónico.</p> <p>Raros: reacciones alérgicas, urticaria, delirio, desorientación, euforia, episodios maniaco depresivos, paranoia, psicosis, ceguera súbita, hipercolesterolemia.</p>
<p>Interacciones</p>	<p>Disminución de la eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, rifampicina: por inducción enzimática, disminuyen niveles plasmáticos de corticoesteroides. • Anticonceptivos orales: pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas y ocurrir falla contraceptiva. • Hormona de crecimiento: pueden disminuir sus concentraciones. • Hormona tiroidea y antitiroideos: ajustar las dosis del corticoide, porque la metabolización del mismo esta aumentada en hipertiroidismo y disminuida en hipotiroidismo. • Neostigmina: posible efecto antagónico, disminuye respuesta estimuladora de neostigmina sobre placa mioneural. • Vacunas vivas (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus): puede disminuir la respuesta inmunológica. Vacunar luego de tres meses de recibir corticoides sistémicos. <p>Aumento de los efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINE (incluyendo selectivos COX2): efectos aditivos, incrementan riesgo de sangrado GI y edema por retención hidrosalina. • Albendazol: mayor riesgo de toxicidad, por mecanismo desconocido. • Andrógenos: efecto aditivo aumenta riesgo de hipercalcemia, edema y otros efectos adversos.

Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales y estrógenos: aumentan los efectos tóxicos de los corticoesteroides. • Amiodarona, amfotericina B, agonistas beta 2 adrenérgicos (salbutamol): por efectos aditivos, mayor riesgo de efectos adversos e hipokalemia. • Diazóxido: efectos aditivos, aumenta riesgo de hiperglucemia. • Digoxina: por hipokalemia, mayor riesgo de arritmias. • Diuréticos tiazídicos: disminuye eficacia diurética, pero aumenta riesgo de hipokalemia. • Imidazoles, macrólidos, quinolonas (ofloxacino, norfloxacin, levofloxacin y otras): mayor riesgo de arritmia cardíaca por hipokalemia y prolongación del intervalo QT. Con quinolonas aumenta también riesgo de ruptura del tendón de Aquiles. • Inhibidores de la proteasa: por inhibición del P450 aumentan efectos tóxicos de corticoesteroides. • Metformina, sulfonilureas, insulina: disminuye eficacia de hipoglucemiantes por efecto antagónico. • Metotrexato y otros inmunosupresores: por efecto sinérgico, aumenta riesgo de infecciones. • Paracetamol: aumenta riesgo de hepatotoxicidad. • Warfarina: incrementan riesgo de sangrado GI.
Uso en el embarazo	Categoría C

Mitoxantrona

ATC	L01DB07
Indicación avalada en esta guía	Componente del esquema quimioterápico MINE en el tratamiento de la recaída de linfoma de Hodgkin.
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral 2 mg/ml
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo. • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. <u>En esquema MINE:</u> 10 mg/m ²
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatías. • Utilizar solamente la vía intravenosa. En caso de extravasación se produce una lesión tisular severa hasta la necrosis. No administrar por vía intramuscular o subcutánea. • Mielotoxicidad. • Se deberá reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática y renal. • Riesgo de cardiotoxicidad (cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca) que puede manifestarse meses o incluso años después del tratamiento. La insuficiencia cardíaca se produce por toxicidad acumulativa y se presenta especialmente cuando la dosis total recibida supera los 450 mg/m². Puede causar síndrome de lisis tumoral e hiperuricemia. • Puede ocasionar neoplasias secundarias. • En adultos mayores y niños, se ha reportado insuficiencia hepática, cuando se usa concomitantemente con radioterapia. • Uso de cardioprotectores de acuerdo al criterio clínico.

Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes, embarazo, administración subcutánea, intramuscular, intratecal o intrarterial, recuento absoluto de neutrófilos < 1500/mm ³ en tratamientos de cáncer de próstata o esclerosis múltiple, dosis acumulativa máxima >140 mg/m ² en tratamiento de esclerosis múltiple.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: mielotoxicidad, náusea, vómito, estomatitis, astenia, insuficiencia cardíaca, prurito, <i>rash</i>, alopecia, anorexia, constipación y diarrea.</p> <p>Poco frecuente: cardiomiopatía, fotosensibilidad, arritmias cardíacas, colitis necrotizante, hiperuricemia, pigmentación de la orina, hiperpigmentación cutánea en zonas con irradiación previa.</p> <p>Raros: cardiotoxicidad, pericarditis, miocarditis, infección, hemorragia, sepsis, reacciones anafilácticas, reacción severa en el sitio de inyección, necrosis por extravasación, leucemia secundaria, síndrome de lisis tumoral, síndrome mano pie.</p>
Interacciones	<p>Disminución de la eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Barbitúricos, corticoides:</u> disminuyen los niveles de doxorubicina al inducir su metabolismo mediante la enzima CYP3A4. <p>Aumento de los efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ciclosporina:</u> incrementa los niveles de mitoxantrona, por inhibición de su metabolismo hepático, por disminución de su excreción renal y disminución de la ligadura proteica con la glicoproteína MDR1. Esto incrementa significativamente su toxicidad. • <u>Eritromicina:</u> incrementa los niveles de mitoxantrona al afectar el transporte mediado por la glicoproteína MDR1. • <u>Atazanavir, darunavir, nevirapina, nefazodona, cimetidina, claritromicina:</u> inhibe el metabolismo hepático dependiente de CYP3A4. Incrementa los niveles de doxorubicina y su toxicidad. • <u>Ciclosporina:</u> incrementa los niveles de doxorubicina, por inhibición de su metabolismo hepático, por disminución de su excreción renal y disminución de la ligadura proteica con la glicoproteína MDR1. Esto incrementa significativamente su toxicidad. • <u>Amiodarona, eritromicina, quinidina, reserpina, verapamilo:</u> incrementa los niveles de doxorubicina al afectar el transporte mediado por la glicoproteína MDR1. • <u>Ciclofosfamida:</u> aumenta el riesgo de cistitis hemorrágica • <u>6- Mercaptopurina:</u> aumenta la hematotoxicidad. • <u>Doxorubicina asociado a radioterapia:</u> aumenta el riesgo de cardiopatía. • No administrar conjuntamente con heparinas y fluoracilo por incompatibilidad. • <u>Verapamilo:</u> aumenta la concentración plasmática de doxorubicina.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Prednisona

ATC	H02AB07
Indicación avalada en esta guía	Componente del esquema quimioterápico en RCHOP, BEACOPP y BEACOPP escalado en el tratamiento de linfoma de Hodgkin.
Forma farmacéutica y concentración	Sólido oral 5 mg y 20 mg
Dosis	<u>En esquema RCHOP:</u> 100 mg/día <u>En esquema BEACOPP:</u> 40 mg/m ² día <u>En esquema BEACOPP escalado:</u> 40 mg/m ² día
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Puede reducirse al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el período más corto requerido. • Atrofia corticosuprarrenal cuyas concentraciones plasmáticas han superado a las fisiológicas por un período mayor a tres semanas. • El retiro del glucocorticoide posterior al uso prolongado del mismo podría provocar una insuficiencia renal aguda. • Es necesario informar al anestesista si el paciente está recibiendo glucocorticoides para prevenir una caída de la presión arterial durante un procedimiento quirúrgico o inmediatamente después. • Insuficiencia suprarrenal. • Pacientes que reciben dosis superiores a 32 mg al día. • Arritmia cardíaca, bradicardia, colapso circulatorio y parada cardíaca en la administración intravenosa de cantidades elevadas y de forma rápida. • Signos de infección activa, cirrosis herpes simple ocular, hipertensión, diverticulitis, hipotiroidismo, miastenia gravis, úlcera péptica, osteoporosis, colitis ulcerativa, insuficiencia renal, diabetes, patologías tromboembólicas. • Epilepsia, glaucoma. • Infecciones virales (varicela, sarampión, herpes simple ocular, VIH). La varicela es un motivo de gran preocupación, ya que esta enfermedad, que normalmente no es grave, puede ser mortal en los pacientes inmunosuprimidos. • Anastomosis intestinales recientes. • Psicosis aguda y trastornos afectivos. • Niños y adultos mayores son más susceptibles a efectos adversos. En niños, hay mayor riesgo de hipertensión intracraneal y retardo en el crecimiento. • Síndrome de supresión, especialmente luego de uso prolongado, con insuficiencia suprarrenal aguda y grave, que puede poner en peligro la vida. • No efectivo en síndrome de dificultad respiratoria en neonatos. • Mínima actividad de retención de sodio, pero puede incrementarse con altas dosis. • Considerar el uso de un mineralocorticoide en insuficiencia suprarrenal. • Puede ocasionar reactivación de infecciones latentes o la exacerbación de infecciones recurrentes, dar tratamiento en la amebiasis activa antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides. • Incremento de la presión intracraneal en niños después de suspender la terapia. • Promueve la reactivación de tuberculosis latente. • En pacientes que realizan actividad física extenuante, pueden presentar el síndrome de Duchenne caracterizado por rhabdomiólisis y mioglobinuria.

Contraindicaciones	Hipersensibilidad a los corticoesteroides. Infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana adecuada, <i>shock</i> séptico, vacunación con virus vivos en pacientes que requieren dosis inmunosupresoras de corticoides, infecciones oftálmicas causadas por bacterias, hongos o virus, pues puede exacerbar la infección, insuficiencia adrenal primaria o secundaria, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis subaguda no supurativa
Efectos adversos	<p>Frecuentes: visión borrosa, incremento del apetito, indigestión, nerviosismo, náusea, vómito, dispepsia, hiporexia, retención hídrica y de sodio, edema, cefalea, mareo, vértigo, insomnio, ansiedad, hipertensión arterial, hipokalemia, hiperglicemia, Síndrome Cushing, atrofia de la piel, acné, miopatías, irregularidades menstruales, equimosis.</p> <p>Poco frecuente: insuficiencia suprarrenal, inmunosupresión, fracturas y osteoporosis con uso prolongado, artralgias, trastornos psicóticos, úlcera péptica, retención de líquidos y sodio, insuficiencia cardíaca congestiva, hipersensibilidad, alteraciones de crecimiento, osificación y pancreatitis en niños, cambios en la coloración de la piel, cataratas, convulsiones, exacerbación de diabetes mellitus, ruptura de tendones y cicatrización deficiente de heridas por uso crónico.</p> <p>Raros: reacciones alérgicas, urticaria, delirio, desorientación, euforia, episodios maníaco depresivos, paranoia, psicosis, ceguera súbita, hipercolesterolemia.</p>
Interacciones	<p>Disminución de la eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, rifampicina:</u> por inducción enzimática, disminuyen niveles plasmáticos de corticoesteroides. • <u>Anticonceptivos orales:</u> pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas y ocurrir falla contraceptiva. • <u>Hormona de crecimiento:</u> pueden disminuir sus concentraciones. • <u>Hormona tiroidea y anti-tiroideos:</u> ajustar las dosis del corticoide, porque la metabolización del mismo está aumentada en hipertiroidismo y disminuida en hipotiroidismo. • <u>Neostigmina:</u> posible efecto antagónico, disminuye respuesta estimuladora de neostigmina sobre placa mioneural. • <u>Vacunas vivas (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus):</u> puede disminuir la respuesta inmunológica. Vacunar luego de tres meses de recibir corticoides sistémicos. <p>Aumento de los efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>AINE (incluyendo selectivos COX²):</u> efectos aditivos, incrementan riesgo de sangrado GI y edema por retención hidrosalina. • <u>Albendazol:</u> mayor riesgo de toxicidad, por mecanismo desconocido. • <u>Andrógenos:</u> efecto aditivo aumenta riesgo de hipercalcemia, edema y otros efectos adversos. • <u>Anticonceptivos orales y estrógenos:</u> aumentan los efectos tóxicos de los corticoesteroides. • <u>Amiodarona, amfotericina B, agonistas beta 2 adrenérgicos (salbutamol):</u> por efectos aditivos, mayor riesgo de efectos adversos e hipokalemia. • <u>Diazóxido:</u> efectos aditivos, aumenta riesgo de hiperglucemia. • <u>Digoxina:</u> por hipokalemia, mayor riesgo de arritmias. • <u>Diuréticos tiazídicos:</u> disminuye eficacia diurética, pero aumenta riesgo de hipokalemia. • <u>Imidazoles, macrólidos, quinolonas (ofloxacino, norfloxacina, levofloxacina y otras):</u> mayor riesgo de arritmia cardíaca por hipokalemia y prolongación del intervalo QT. Con quinolonas aumenta también riesgo de ruptura del tendón de Aquiles. • <u>Inhibidores de la proteasa:</u> por inhibición del P450 aumentan efectos tóxicos de corticoesteroides.

Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Metformina, sulfonilureas, insulina</u>: disminuye eficacia de hipoglucemiantes por efecto antagónico. • <u>Metotrexato y otros inmunosupresores</u>: por efecto sinérgico aumenta riesgo de infecciones. • <u>Paracetamol</u>: aumenta riesgo de hepatotoxicidad. • <u>Warfarina</u>: incrementan riesgo de sangrado GI.
Uso en el embarazo	Categoría C.

Procarbazina

ATC	L01XB01
Indicación avalada en esta guía	Linfoma de Hodgkin en esquema BEACOPP y BEACOPP escalado.
Forma farmacéutica y concentración	Sólido oral 50 mg
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo (oncólogo y hematólogo). • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. <p><u>En esquema BEACOPP</u>: 100 mg/m²/día <u>En esquema BEACOPP escalado</u>: 100 mg/m²/día</p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe discontinuar el fármaco si existen reacciones de hipersensibilidad, estomatitis. • En insuficiencia hepática o renal. • Evitar el uso de alcohol o comida rica en tiramina. • Puede causar infertilidad. • Tiene actividad inhibitoria de la MAO, lo cual puede generar interacciones con fármacos y alimentos.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes. Anemia severa, leucopenia, trombocitopenia, depresión medular severa.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: náusea, vómito, mielotoxicidad, confusión, hipersensibilidad, mucositis, diarrea.</p> <p>Poco frecuente: parestesias, neurotoxicidad, sangrados, derrame pleural, anemia hemolítica, hemorragia, hepatotoxicidad.</p> <p>Raros: coma, convulsiones, alucinaciones, ataxia, toxicidad pulmonar, malignidad secundaria, azoospermia, infertilidad.</p>
Interacciones	<p>Aumento de los efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>MAO, carbamazepina</u>: incrementa la toxicidad de procarbazina por un mecanismo no conocido. • <u>Amitriptilina, amoxapina, buspirona, tranilcipromina, tiramina y alimentos que la contengan, citalopram, fluoxetina, sertralina, venlafaxina, sumatriptán, tramadol</u>: aumenta los niveles de serotonina con riesgo de síndrome serotoninérgico. Suspender IMAO dos semanas antes de administrar procarbazina. • <u>Efedrina, levodopa, linezolid</u>: efecto sinérgico con riesgo de crisis hipertensivas. • <u>Clemastina, hidroxicina</u>: prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos.

Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Cafeína</u>: incrementa el riesgo de arritmias y crisis hipertensivas. • <u>Clonidina</u>: puede resultar en crisis hipertensivas seguidas de hipotensión severa. • <u>Etanol</u>: puede resultar en reacción tipo disulfiram por un mecanismo no determinado.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Rituximab

ATC	L01XC02
Indicación avalada en esta guía	Tratamiento de otros estadios de linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico con CD20 positivo
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral 10 mg/ml
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> - Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo. - Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. - Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso. <p>En esquema RCHOP: 375 mg/m² en infusión intravenosa En monoterapia: 375 mg/m² en infusión intravenosa</p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades cardiovasculares. • Enfermedad pulmonar, descartar presencia de tuberculosis. • Portadores de virus de hepatitis B. • Infecciones latentes o crónicas. • Pueden ocurrir reacciones alérgicas durante su infusión o en las primeras 24 horas después de la infusión. • Riesgo de reacción mucocutánea grave. • Riesgo de síndrome de lisis tumoral. • Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes, hipersensibilidad a proteínas murinas.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: hipotensión, astenia, escalofríos, mareo, fiebre, cefalea, prurito, rash, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, mielotoxicidad, reacciones alérgicas, dolor de espalda, mialgias, tos, rinitis, infecciones.</p> <p>Poco frecuente: edema, ansiedad, anemia, elevación de la LDH, hiperglicemia, broncoespasmo, disnea, sinusitis, irritación faríngea, ansiedad, hiperuricemia.</p> <p>Raros: reacción severa durante la infusión, síndrome de lisis tumoral, reacción de hipersensibilidad severa, anafilaxia, reacción mucocutánea severa, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hipogammaglobulinemia, infecciones severas, reactivación de VHB, hepatitis fulminante, mielosupresión, toxicidad pulmonar.</p>
Interacciones	<p>Disminución de la eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sipuleucel T</u>: disminuye los efectos farmacológicos de este medicamento por antagonismo farmacodinámico. <p>Aumento de los efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Anfotericina B, cisplatino, loxerol</u>: incrementa el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad. • <u>Infliximab, certolizumab pegol, denosumab, belatacept, etanercept, fingolimod</u>: incrementa el riesgo de infecciones severas por efectos aditivos mielosupresores.
Uso en el embarazo	Categoría C.

Vinblastina

ATC	L01CA01
Indicación avalada en esta guía	Linfoma de Hodgkin en esquema ABVD
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral: 1 mg/ml
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas con experiencia en su manejo (oncólogo y hematólogo). • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo, por superficie corporal y/o kg de peso <p><u>En esquema ABVD: 6 mg/m²</u></p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> - Mielosupresión. - Neurotoxicidad. - Evitar la extravasación en administración intravenosa. Si esto ocurriera, interrumpir inmediatamente la administración del fármaco y colocar en otro acceso venoso. La inyección local de hialuronidasa y calor local moderado, pueden ayudar a disminuir el dolor por la diseminación de la vinblastina y la celulitis consiguiente.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes, granulocitopenia. Administración intratecal puede ser fatal.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: leucopenia, granulocitopenia, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, alopecia.</p> <p>Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia, disestesias, parestesias, neuropatía periférica, hipertensión, infarto de miocardio, ACV, dolor abdominal, faringitis, enterocolitis hemorrágica, hemorragia de úlcera péptica, debilidad, mareo, cefalea, dolor tumoral, infarto de miocardio, hipertensión arterial, accidente cerebro vascular.</p> <p>Raros: depresión, broncoespasmo, disnea, ileo paralítico, dolor mandibular, mucositis.</p>
Interacciones	<p>Aumenta efectos adversos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritromicina, claritromicina, azitromicina, itraconazol y otros antimicóticos azoles, ritonavir y otros inhibidores de la proteasa: inhiben el metabolismo hepático e incrementan los niveles plasmáticos y por ende los niveles de toxicidad de la vinblastina. • Fenitoína: la administración concomitante con vinblastina incrementa el metabolismo de este fármaco, disminuyen sus niveles plasmáticos y aumenta el riesgo de convulsiones. • Azatioprina, flucitosina, hidroxiurea, ganciclovir, primaquina, pirimetamina, zidovudina, sulfadoxina, ciclosporina, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b: efecto tóxico aditivo, aumentan riesgo de supresión de la médula ósea con el quimioterápico. • Anticonvulsivantes como carbamazepina: disminuye su eficacia y aumenta riesgo de convulsiones.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Vincristina

ATC	L01CA02
Indicación avalada en esta guía	Linfoma de Hodgkin en esquema RCHOP, BEACOPP y BEACOPP escalado.
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral 1 mg/ml Sólido parenteral 1 mg
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser utilizado exclusivamente por un equipo de especialistas (hematólogo y oncólogo) con experiencia en su manejo. • Consultar los protocolos de uso específico de acuerdo con las características y estadio de la neoplasia. • Dosis será calculada según protocolo y por superficie corporal y/o kg de peso. <p><u>En esquema RCHOP: 1,4 mg/m²(máximo 2 mg)</u> <u>En esquema BEACOPP: 1,4 mg/m²(máximo 2 mg)</u> <u>En esquema BEACOPP escalado: 1,4 mg/m²(máximo 2 mg)</u></p>
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Este fármaco está destinado para uso intravenoso. • Evitar la extravasación en administración intravenosa. Si esto ocurriera, interrumpir inmediatamente la administración del fármaco y colocar por otro acceso venoso. La inyección local de hialuronidasa y calor local moderado pueden ayudar a disminuir el dolor por la diseminación de la vincristina y la celulitis consiguiente. • Administrar en pacientes con supresión de la médula ósea, neuropatía periférica, enfermedad neuromuscular, insuficiencia hepática, gota o antecedentes de urolitiasis, antecedente o diagnóstico de síndromes coronario agudo. • Se puede producir una elevación de los niveles de ácido úrico durante la remisión-inducción. • Riesgo de íleo paralítico.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o sus componentes, administración intratecal puede ser fatal, trastorno neuromuscular (síndrome de Charcot- Marie-Tooth forma desmielinizante), radioterapia en área hepática.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, irritación en lugar de la inyección, alopecia, neuropatía periférica, trastornos sensoriales, parestesias, debilidad muscular, dolor mandibular, azoospermia.</p> <p>Poco frecuentes: broncoespasmo, convulsiones, sordera, síndrome coronario agudo, disminución del apetito, pérdida de peso, íleo paralítico (especialmente en niños), hiperuricemia, fiebre, flebitis, dolor, necrosis en el lugar de la inyección.</p> <p>Raros: Depresión, cefalea, síndrome de secreción inadecuada de ADH, inflamación de la mucosa bucal, hipertensión e hipotensión, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, leucopenia, granulocitopenia, eventos trombóticos.</p>

Interacciones	<p>Disminuye la eficacia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Digoxina: reduce su absorción. <p>Aumenta efectos adversos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritromicina, claritromicina, azitromicina, itraconazol y otros antimicóticos azoles, ritonavir y otros inhibidores de la proteasa: inhiben el metabolismo hepático e incrementan los niveles plasmáticos y, por ende, los niveles de toxicidad de la vincristina. • Fenoína: la administración concomitante con vincristina incrementa el metabolismo de este fármaco, disminuyen sus niveles plasmáticos y aumenta el riesgo de convulsiones. • Azatioprina, flucitosina, hidroxiurea, ganciclovir, primaquina, pirimetamina, zidovudina, sulfadoxina, ciclosporina, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b: efecto tóxico aditivo, aumentan riesgo de supresión de la médula ósea con el quimioterápico. • Alopurinol: incrementa la mielotoxicidad y neurotoxicidad • L-aspariginasa: disminuye depuración hepática • Nifedipina y pasaconazol: inhibe el metabolismo de vincristina y aumenta el riesgo de neurotoxicidad. • Clozapina: aumenta el riesgo de agranulocitosis.
Uso en el embarazo	Categoría D.

Anexo 8. Dispositivos médicos

Lista de dispositivos médicos esenciales para linfoma de Hodgkin en adultos		
Código único de dispositivos médicos-CUDIM	Nombre genérico	Especificaciones técnicas
17-428	Apósito transparente, varias medidas	Poliuretano, semipermeable, adhesivo hipoalergénico, con papel protector, estéril, descartable
18-331	Catéter intravenoso con/sin aletas, 20 G, 22 G, 24 G, 26 G	Teflón o poliuretano, radiopaco, con bisel biangulado y trifacetado, con mandril, cámara de flujo transparente, con dispositivo antipinchazos, libre de látex, estéril, descartable
16-579	Equipo de infusión para bomba	Polivinil, toma de aire con filtro antibacteriano, cámara cuentagotas flexible y transparente con filtro de líquido de 15 micras, tubo transparente, regulador de flujo roller, inyector lateral en Y, conector Luer Lock, libre de látex, estéril, descartable
11-882	Guantes de examinación, látex, nitrilo, talla pequeña, mediana, grande	De látex/nitrilo ambidiestro, hipoalergénico, con reborde, sin polvo absorbente, no estéril, descartable
11-883	Guantes quirúrgicos, N° 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5	De látex, superficie antideslizante, con reborde, polvo biodegradable, estéril, descartable
13-940	Jeringa, 1 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml	Polipropileno, con aguja desmontable con rosca, émbolo extremo distal de goma que no permita filtraciones, graduado cada ml, estéril, descartable
24-815	Lámina empapada en alcohol isopropílico al 70 % o alcohol isopropílico + clorhexidina al 2 %	Celulosa absorbente, doblada en cuatro capas de 30 mm x 30 mm (+/- 5 mm), estéril, descartable
17-028	Reactivos/Kits para biometría hemática, automatizado	Citometría de flujo. Incluye reactivos para: <ul style="list-style-type: none"> • Recuento leucocitos • Diluyente • Lisante • Controles Entre otros reactivos.
18-940	Reactivos/Kits para determinación de úrea	Método cinético o colorimétrico. Contiene reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-941	Reactivos/Kits para determinación de creatinina	Método enzimático o método de Jaffee. Contiene reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-942	Reactivos/Kits para determinación de ácido úrico	Método cinético o colorimétrico. Contiene reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.

18-872	Reactivos/Kits para determinación de alanina transferasa (ALT/TGP)	Método cinético. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-878	Reactivos/Kits para determinación de aspartato aminotransferasa (AST/TGO)	Método cinético. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-933	Reactivos/Kits para determinación de bilirrubina total	Método colorimétrico. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-934	Reactivos/Kits para determinación de bilirrubina directa (conjugada)	Método colorimétrico. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-901	Reactivos/Kits para determinación de albúmina	Método colorimétrico. Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
18-888	Reactivos/Kits para determinación de deshidrogenasa láctica	Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
19-478	Reactivos/Kits para determinación de VIH, prueba rápida de 3.a generación	El kit contiene: <ul style="list-style-type: none"> • Dispositivo de prueba • Frasco de diluyente o <i>buffer</i> • Pipetas plásticas desechables • Inserto (instrucciones de uso)
19-194	Reactivos/Kits para conteo de subpoblaciones linfocitarias, CD	Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
12-736	Agujas para extracción de sangre al vacío (toma múltiple),	Aguja de doble punta, de acero inoxidable, empaque individual plastificado, posee sello de seguridad. Estéril y descartable.
17-814	Adaptador para tubos de extracción de sangre al vacío	De plástico, posee un sistema de rosca en un extremo (para colocar la aguja), abierto en el otro extremo (para colocar los tubos)
14-072	Torniquete	Banda elástica, medidas aproximadas 38 cm x 2,5 cm.
14-183	Tubo para extracción de sangre al vacío	Sellado al vacío, posee etiquetado de identificación de paciente, cierre hermético y doble tapón de seguridad. Estéril y descartable.
15-187	Tubos de ensayo	De vidrio borosilicato, transparente, incoloro, un extremo abierto y otro cerrado y redondeado, con o sin borde, resistente a altas temperaturas (Pyrex) y a químicos.
	Equipos de laboratorio equipos biomédicos	
	Tensiómetro, fonendoscopio, monitor cardíaco, oxímetro de pulso, bomba de infusión, ecógrafo, tomógrafo, Rx, Equipo de gammagrafía.	

Anexo 9. Principios de radioterapia para aplicar en esta guía [178,179]

Tratamiento: utilizar fotones o electrones

Técnica: puede ser conformacional en 3D o radioterapia de intensidad modulada (MIRT por sus siglas en inglés)

Objetivo: maximizar dosis al volumen tumoral y disminución de dosis a órganos a riesgo (OAR).

Imagen: diagnóstica inicial simple y contrastada sea TAC, IRM, PET-TC, facilitan definición de volúmenes

Volúmenes:

Volumen macroscópico tumoral (GTV por sus siglas en inglés): será el volumen macroscópico previo a biopsia o previo a quimioterapia

Volumen clínico tumoral (CTV por sus siglas en inglés): acompaña al GTV original.

Volumen tumoral planificado (PTV por sus siglas en inglés): expansión adicional al CTV tomando en cuenta posibles variaciones como: respiración, inmovilización, errores de posicionamiento. 0,3-1cm

Órganos a riesgo: deberán ser contorneados fuera del PTV

Campos: técnicas conformacionales, IMRT, terapia de arco

- **Campo extendido (EFRT):** no se recomienda la utilización de campos extendidos

- **Campo involucrado (IFRT):** incluye áreas involucradas, volumen inicial previo a quimioterapia

Nodos involucrados (INRT): incluye áreas involucradas más 1,5 cm de margen

Sitio involucrado (ISRT): áreas más pequeñas involucradas de acuerdo al reporte de PET-TC inicial

Dosis: Riesgo favorable: 20 Gy

Riesgo desfavorable: 30 Gy

Pacientes con linfoma residual posquimioterapia, pudieran ser categorizados como enfermedad refractaria, se puede considerar incremento de dosis a 36-40 Gy.

