GOBIERNO DE COLOMBIA

Guía de práctica clínica

para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años.

Guía Completa 2017

IETS Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Instituto Nacional de Cancerología-ESE Colombia
Por el control del cáncer

©Ministerio de Salud y Protección Social.
Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud – COLCIENCIAS.

Guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años.

Guía No. GPC 2017 – 35

ISBN: 978-958-5401-29-7
Bogotá, Colombia
Publicación 2017

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de lo dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 563 del 2012 y la cláusula decimotercera – propiedad intelectual: “En el evento en que se llegaren a generar derechos propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social”, y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.

Como citar:

Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE - Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años. Colombia 2017.

MINSALUD

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

LUIS FERNANADO CORREA SERNA
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO
Viceministro de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario general

GERMÁN ESCOBAR MORALES
Jefe de la Oficina de Calidad

COLCIENCIAS
Ciencia, Tecnología e Innovación

CESAR OCAMPO RODRÍGUEZ
Director general

ALEJANDRO OLAYA DÁVILA
Subdirector general

PAULA FERNANDA CHIQUILLO LONDOÑO
Secretaria General

ÓSCAR GUALDRÓN GONZÁLEZ
Director de Fomento a la Investigación

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA
Gestor del Programa de Salud en Ciencia, Tecnología e Innovación

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

JAIME CALDERÓN HERRERA
Director Ejecutivo

CARLOS EDUARDO PINZÓN FLÓREZ
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

ÁNGELA PÉREZ GÓMEZ
Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAIME RODRÍGUEZ MORENO
Subdirector de Implantación y Diseminación

JOSÉ LUIS GUITIÉRREZ NOREÑA
Subdirector de Operaciones

MINSALUD

LEONARDO ARREGOCÉS
ABEL ERNESTO GONZALEZ
INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO
OSCAR ARIEL BARRAGÁN RIOS

Equipo Técnico Oficina de Calidad

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

LAURA CATALINA PRIETO
LORENA ANDREA CAÑÓN
DIANA ISABEL OSORIO

Equipo Técnico

Instituto Nacional de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA

LÍDER – EXPERTO TEMÁTICO

LEONARDO JOSÉ ENCISO OLIVERA
Médico Internista – Hematólogo
Magister en Ciencias Biológicas
Magister en Medicina Transfusional
Instituto Nacional de Cancerología – Bogotá
Docente Universidad Nacional de Colombia

GRUPO DE EXPERTOS TEMÁTICOS

MARIO ALBERTO PEREIRA GARZÓN
Médico Internista – Hematólogo
Coordinador unidad de trasplante – INC
Instituto Nacional de Cancerología

YHONNY ROBERTO CÁRDENAS RODRIGUEZ
Médico Internista – Hematólogo
Instituto Nacional de Cancerología
Hospital Central de la Policía

CARLOS DANIEL BERMÚDEZ SILVA
Médico Internista – Hematólogo
Instituto Nacional de Cancerología
Centro de Investigaciones Oncológicas – CIOSAD

MARIA PAOLA SPIRKO
Médico Internista – Hematóloga
Instituto Nacional de Cancerología

JUAN ALEJANDRO OSPINA IDÁRRAGA
Médico Internista – Hematólogo
Clínica Colombia – Sanitas

WILLIAM ARMANDO MANTILLA DURAN
Médico Internista – Especialista en Hematología y Oncología
Magister en epidemiología
Fundación Oftalmológica de Santander
Clínica Carlos Ardila Lulle – FOSCAL

CARMEN ROSALES OLIVEROS
Medico internista – Hematóloga
Unidad de trasplante – Clínica de Marly
Presidente Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO

GRUPO METODOLÓGICO

DIANA PATRICIA RIVERA TRIANA
Coordinadora
Médica, Magíster Salud Pública,
Magister en Epidemiología Clínica
Grupo de Investigación Clínica,
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

GIANCARLO BUITRAGO GUTIÉRREZ
Revisiones Sistemáticas, Tablas de Evidencia y documentación
Médico, Magister en Epidemiología
Doctor en Economía (C)
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología

DIANA GEORGINA GARCÍA LOZADA
Revisiones Sistemáticas, tablas de evidencia y documentación
Magíster en Epidemiología Clínica
Docente Universidad El Bosque

MAGDA C. CEPEDA GIL
Revisiones Sistemáticas, tablas de evidencia y documentación
Médica cirujana
Magister en Epidemiología
Doctora en Epidemiología (c)
Erasmus MC - Erasmus Universiteit Rotterdam
Rotterdam, NL

EDGAR DEBRAY HERNÁNDEZ ÁLVAREZ
Revisiones Sistemáticas, Tablas de Evidencia y documentación
Magister en Epidemiología
Docente Universidad Nacional de Colombia

ANDRÉS LEONARDO GONZÁLEZ RANGEL
Revisiones Sistemáticas
Médico, Magister en Epidemiología Clínica
Coordinador de Investigación Clínica
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología (INC)
Bogotá, Colombia

JUAN CAMILO FUENTES PACHÓN
Sección de la Evidencia a la Recomendación
Médico, Magister en Salud y Seguridad en el Trabajo
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología – Bogotá

GRUPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

OSCAR GAMBOA
Médico
Especialista en Estadística
Magíster en Economía
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

CARLOS GAMBOA
Economista
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

ANA MILENA GIL
Fonoaudióloga
Magíster en salud y seguridad en el trabajo
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

GRUPO DE IMPLEMENTACIÓN

LIDA JANNETH SALAZAR FAJARDO
Bacterióloga
Especialista en Epidemiología
Magíster en salud pública
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

DEVI NEREIDA PUERTO JIMÉNEZ
Médica
Especialista en Epidemiología
Especialista en Gerencia de la Salud Pública
Magíster en Administración

INSTITUCIONES DE PACIENTES Y CUIDADORES PARTICIPANTES

YOLIMA MÉNDEZ
Directora Ejecutiva
Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma
Bogotá, Colombia

GRUPO APOYO TEMAS DE PACIENTES Y CUIDADORES

DENNYS DEL ROCÍO GARCÍA PADILLA
Preferencias y Valores de los pacientes
Psicóloga magíster en Psicología Clínica
Docente de la Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

JUAN CAMILO FUENTES PACHÓN
Versión paciente de la Guía de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en adultos
Médico, Magister en Salud y Seguridad en el Trabajo
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología - Bogota

MARÍA DEL PILAR GARCÍA PADILLA
Preferencias y Valores de los pacientes
Psicóloga magíster en Psicología
Especialista en Psicología Médica y de la Salud
Docente de la Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

MILADY GARCÍA PÉREZ
Versión paciente de la Guía de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en adultos
Psicóloga
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología

MARTHA LUCIA DÍAZ ARGUELLO
Preferencias y Valores de los pacientes
Versión paciente de la Guía de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en adultos
Enfermera Jefe
Especialista en Enfermería Oncológica

SOPORTE ADMINISTRATIVO

ESTHER CORREA
Grupo de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE
Bogotá, Colombia

Financiación

Este documento se ha elaborado en el marco de la convocatoria 563/2012 de Colciencias bajo la dirección del Instituto Nacional de Cancerología ESE, cuyo propósito fue la elaboración de una Guía de Práctica Clínica para para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, la cual contiene una Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia y evaluaciones económicas, para el Ministerio de Salud y Protección Social, 2014.

Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud. COLCIENCIAS, Convocatoria 563/2012, Contrato No. 482-2012 Código de proyecto No. 2101-563-35722.

Independencia editorial

El contenido de la presente guía fue desarrollado libre de la influencia de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social. La conformación del grupo elaborador, la selección de las preguntas y desenlaces y las tecnologías para evaluación económica fueron realizadas en su totalidad y de forma independiente por el grupo desarrollador. La participación de las entidades reguladores se limitó a lo especificado por la "Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano".

Declaración de conflictos de interés

La declaración de conflictos de interés se realizó por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) al inicio del proceso de elaboración y por los expertos clínicos y participantes al iniciar el Panel Nacional de Expertos. Todos los conflictos fueron revisados y analizados por una terna del GDG, con el fin de establecer cuales profesionales quedarían excluidos de una parte o de todo el proceso de elaboración y cuales profesionales podían participar en la votación durante el consenso de expertos.

Actualización de la guía

La actualización de la presente guía debe ser realizada a los cinco años de acuerdo a los parámetros establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de la misma o según metodología sugerida por el ente gestor. La versión completa de esta guía proveerá los soportes metodológicos para su actualización, tales como las estrategias de búsqueda y las tablas de evidencia. Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía. Se recomienda invitar nuevamente a: profesionales de la salud expertos en área clínica, salud pública, implementación y evaluación económica, así como pacientes, representantes de asociaciones y fundaciones de pacientes.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	American Cancer Society
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AJCC	American Joint Committe on Cancer
AQoL	Assessment of Quality of Life
AVG	Años de Vida Ganados
BNI	Beneficio Neto Incremental
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CEI	Costo Efectividad Incremental
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona
COLCIENCIAS	Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en salud
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos de Salud
DALY	Disability Adjusted Life Years
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECC	Ensayo Clínico Controlado
EE	Evaluación Económica
EMBASE	Experta Medica data Base
EPS	Entidad Promotora de Salud
FDA	Food and Drug Administration
GDG	Grupo Desarrollador de Guía
GG	Grupo gestor
GIN	Guidelines International Network
GM	Guía Metodológica
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confianza
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INC	Instituto Nacional de Cancerología
IPC	Índice de Precios al Consumidor
IPS	Institución Prestadora de Servicios de Salud
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
MBE	Medicina Basada en la Evidencia
MeSH	Medical Subject Heading
MPS	Ministerio de la Protección Social
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NZGG	New Zeland Guidelines Group

OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Odds Ratio
PECO + R	Población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace más recursos
PECO	Población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace
PET SCAN	Positron Emission Tomography
POS	Plan Obligatorio de Salud
RAM	Reacción Adversa al Medicamento
RCE	Razones de Costo Efectividad
RCEI	Razones de Costo Efectividad Incremental
R-CHOP	Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona
RR	Riesgo Relativo
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TAE	Tasa Ajustada por Edad
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

Tabla de Contenido

1. Introducción 21
1.1 Justificación del desarrollo de la guía 22
1.1.1 Linfoma B Difuso de Célula Grande 22
1.1.2 Linfoma Folicular 24
1.1.3 Linfoma de células del manto 25
1.1.4 Justificación Linfoma Hodgkin 28
2. Antecedentes 30
2.1 Situación general de los linfomas a nivel mundial y regional 30
3. Alcance y objetivos de la guía 31
3.1 Título resumido 31
3.2 Alcance de la GPC 31
3.3 Objetivos 31
3.3.1 Objetivos Linfoma B Difuso de Célula Grande 31
3.3.2 Objetivos Linfoma folicular 31
3.3.3 Objetivos Linfoma del manto 32
3.3.4 Objetivos Linfoma Hodgkin 32
3.4 Población a quien se dirige la guía 32
3.4 Usuarios diana de la GPC y ámbito asistencial 33
4. Resumen de recomendaciones 34
4.1 Preguntas generales y específicas con estructura PICO 34
4.1.1 Linfoma B Difuso de célula grande (LBDCG) 34
4.1.2 Linfoma folicular 37
4.1.3 Linfoma del Manto 40
4.1.4 Linfoma Hodgkin 42
4.2 Recomendaciones 43
4.2.1 Recomendaciones Linfoma B Difuso de Célula Grande 43
5. Metodología 57
5.1 Fase preparatoria 57
5.1.1 Conformación del Grupo Desarrollador de la Guía de Práctica Clínica 57
5.1.2 Definición de preguntas clínicas y económicas 57
5.1.3 Identificación y graduación de desenlaces 58
5.2 Fase de desarrollo de la Guía 59
5.2.1 Búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia 59
5.2.2 Selección de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia 60
5.2.3 Evaluación de las Guías de Práctica Clínica seleccionadas 60
5.2.4 Desarrollo de novo de la guía 61
5.2.5 Formulación de las recomendaciones 64
5.3 Fase de evaluación y validación de la guía 68

5.4 Actualización de la guía ... 69

6. Preguntas, evidencia y recomendaciones ... 70
6.1 Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG) ... 70
6.1.1 Diagnóstico y estadificación del LBDCG ... 70
6.1.2 Tratamiento del LBDCG ... 76
6.1.3 Seguimiento del LBDCG ... 91
6.1.4 Recomendaciones para el tratamiento de algunas formas de LBDCG de presentación extranodal ... 97
6.2 Linfoma Folicular (LF) ... 107
6.2.1 Diagnóstico y estadificación ... 107
6.2.2 Recomendaciones para el tratamiento del LF ... 112
6.3 Linfoma de células del manto (LCM) ... 137
6.3.2 Diagnóstico y estadificación ... 137
6.3.3 Tratamiento del Linfoma de Células del Manto ... 140
6.4 Linfoma Hodgkin ... 163
6.4.1 Diagnóstico y estadificación ... 163
6.4.2 Tratamiento del linfoma Hodgkin ... 168

7. Implementación ... 175
7.1 Introducción ... 175
7.2 Elementos para la implementación de la guía de práctica clínica, barreras y facilitadores ... 176
7.2.1 Funciones de los actores del sistema ... 176
7.2.2 Priorización de las recomendaciones ... 181
7.3 Análisis de barreras ... 185
7.3.1 Barreras generales ... 187
7.3.2 Barreras específicas ... 189
7.4 Selección de herramientas para la implementación ... 216
7.5 Difusión de las estrategias ... 220
7.6 Monitoreo, seguimiento y evaluación del proceso de implementación ... 220

8. Evaluación económica ... 229
8.1 Priorización de las evaluaciones económicas para Guía de Práctica Clínica de linfoma Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años ... 229
8.1.1. Etapa de priorización por el grupo desarrollador ... 229
8.1.2. Etapa de priorización por el grupo gestor. ... 237
8.1.3. Pregunta Económica No. 1 ... 238
8.1.4. Pregunta Económica No. 2 ... 238
8.1.5. Conclusión del proceso de priorización con el Grupo Gestor ... 239
8.2 Evaluación económica de la terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular ... 239
8.2.1. Introducción ... 239

8.2.2. Revisión sistemática de evaluaciones económicas de la terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular 240
8.2.3. Evaluación económica de la terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular en recaída o resistente 246
8.2.4. Evaluación económica de la terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular después de una primera línea de tratamiento con rituximab más quimioterapia 257
8.2.5. Discusión 265
8.2.6. Conclusión 266

9. Referencias 267

10. Anexos 282
10.1. Anexo 1. Conflicto de Intereses 282
10.1.1. Herramienta 2. Código y formato para la declaración de conflicto de Interés 282
10.1.2. Formato para la declaración de intereses 285
10.1.3. Herramienta 3. Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre conformación del GDG 289
10.2. Anexo 2. Definición de preguntas clínicas en estructura PICO 291
10.2.1. Preguntas generales y específicas con estructura PICO 291
10.3. Anexo 3. Identificación y clasificación desenlaces 301
10.3.1. Herramienta 5 Matriz de identificación y clasificación desenlaces de las preguntas clínicas 301
10.3.2. Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces. 304
10.3.3. Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces. Consentimiento Informado 309
10.3.4. Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces. Formato para calificación de desenlaces. 310
10.4. Anexo4. Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica 313
10.4.1. Búsqueda y selección de GPC basadas en la evidencia 313
10.5. Anexo 5. Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de NOVO 323
10.5.1. Bitácoras de búsqueda linfoma B difuso de célula grande 323
10.5.2. Bitácoras de búsqueda linfoma Folicular 366
10.5.3. Bitácoras de búsqueda linfoma de células del Manto 413
10.6. Anexo 6. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Linfoma B difuso de células grandes 446
10.7. Anexo7. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Linfoma Folicular 478
10.8. Anexo 8. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Linfoma de células del manto 519
10.9. Anexo 9 Flujogramas de selección y tablas de evidencia Linfoma Hodgkin 547
10.10. Anexo 10. Evaluación de calidad de estudios para selección 568
10.11. Anexo 11. Juicio crítico de la evidencia 600
10.12. Anexo 12. Indicadores 666

10.13. Anexo 13. Algoritmos de manejo 672
10.13.1. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento linfoma B difuso de célula grande 672
10.13.2. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento del Linfoma Folicular 677
10.13.3. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento del Linfoma del Manto 680
10.13.4. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento del Linfoma Hodgkin 682
10.14. Anexo 14. Anexos evaluación económica 683
10.14.1. Casos tipo 683
10.14.2. Análisis de sensibilidad determinísticos terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular en recaída o resistente 686
10.14.3. Análisis de sensibilidad determinísticos terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular en pacientes que recibieron una primera línea de rituximab + quimioterapia ... 691
10.14.4. Estrategías de búsqueda estudios de evaluación económica de la terapia de mantenimiento con rituximab 693
10.14.5. Tablas de evidencia estudios de evaluación económica 698
10.15. Anexo 15. Participantes consenso de expertos 705

Índice de tablas

Tabla 4-1. Estructura PICO: Pregunta 1. Tratamiento de primera línea en LBDCG 34
Tabla 4-2. Estructura PICO: Pregunta 2. Tratamiento de pacientes con LBDCG refractarios o en recaída 35
Tabla 4-3. Estructura PICO: Pregunta 3. Trasplante autólogo en LBDCG 35
Tabla 4-4. Estructura PICO: Pregunta 4. PET/CT contra TAC en LBDCG 36
Tabla 4-5. Estructura PICO: Pregunta 5. Tratamiento del LBDCG Primario del SNC 36
Tabla 4-6. Estructura PICO: Pregunta 6. Tratamiento del LBDCG primario mediastinal 37
Tabla 4-7. Estructura PICO: Pregunta 7. Tratamiento de pacientes con LF y baja carga tumoral..... 37
Tabla 4-8. Estructura PICO: Pregunta 8. Tratamiento de primera línea en LF 38
Tabla 4-9. Estructura PICO: Pregunta 9. Mantenimiento en Linfoma Folicular 38
Tabla 4-10. Estructura PICO: Pregunta 10. Tratamiento de rescate en Linfoma Folicular 39
Tabla 4-11. Estructura PICO: Pregunta 11. Trasplante en Linfoma Folicular 39
Tabla 4-12. Estructura PICO: Pregunta 12. PET/CT contra TAC en linfoma folicular 40
Tabla 4-13. Estructura PICO: Pregunta 13. Tratamiento de primera línea en Linfoma del Manto 40
Tabla 4-14. Estructura PICO: Pregunta 14. Mantenimiento en linfoma del manto 41
Tabla 4-15. Estructura PICO: Pregunta 15. Trasplante autólogo en primera remisión en Linfoma del Manto 41
Tabla 4-16. Estructura PICO: Pregunta 16. Rescate en Linfoma del Manto 42
Tabla 4-17. Estructura PICO: Pregunta 17. Tratamiento estadio temprano favorable 42
Tabla 4-18. Estructura PICO: Pregunta 18. Estadio temprano desfavorable y avanzado 43
Tabla 5-1. Clasificación GRADE de la importancia de los desenlaces 58
Tabla 5-2. Búsqueda de GPC basadas en la evidencia 59
Tabla 5-3. Puntuación de los diferentes dominios de las guías evaluadas por AGREE II 60
Tabla 5-4. Bases de datos utilizadas para las búsquedas 62
Tabla 5-5. Significado de los niveles de evidencia según GRADE 63
Tabla 5-6. Escala de votación para los criterios evaluados durante el consenso 65
Tabla 5-7. Criterios que determinan la fuerza de una recomendación 66
Tabla 5-8. Sistema GRADE para los niveles de evidencia y grados de recomendación 67
Tabla 6-1. Sistema de estadificación de Ann Arbor con la modificación de Costwolds 74
Tabla 6-2. Clasificación de Lugano (83). 74
Tabla 6-3. Índice pronóstico internacional para linfoma (85). 75
Tabla 6-4. Clasificación de Lugano 165
Tabla 6-5. Característica de riesgo desfavorable para pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano 166
Tabla 6-6. Índice pronóstico internacional para pacientes con Linfoma Hodgkin avanzado 166
Tabla 7-1. Cuadro de Recomendaciones trazadoras 183
Tabla 7-2 Dominios evaluados en la GLIA 2.0 184
Tabla 7-3. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de regulación, vigilancia y control. 190

Tabla 7-4. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de autorizaciones y referencia 192
Tabla 7-5. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de medicamentos 196
Tabla 7-6. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de atención psicosocial..... 200
Tabla 7-7. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de gestión de la calidad..... 201
Tabla 7-8. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de procedimientos 202
Tabla 7-9. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de educación continua, infraestructura y recurso humano..... 204
Tabla 7-10. Recomendaciones, barreras y facilitadores de linfoma B difuso de células grandes..... 208
Tabla 7-11. Recomendaciones, barreras y facilitadores de linfoma folicular..... 210
Tabla 7-12. Recomendaciones, barreras y facilitadores de linfoma de células del manto..... 214
Tabla 7-13. Recomendaciones, barreras y facilitadores de Linfoma Hodgkin..... 216
Tabla 7-14. Indicadores..... 222
Tabla 8-1. Herramienta 1-E, matriz para priorización preguntas económicas de linfoma B difuso de células grandes en pacientes adultos..... 230
Tabla 8-2. Herramienta 1-E, matriz para priorización preguntas económicas de linfoma folicular en pacientes adultos. 233
Tabla 8-3. Herramienta 1-E, matriz para priorización preguntas económicas de linfoma de células del manto en pacientes adultos..... 235
Tabla 8-4. Formulación de la pregunta económica No. 1 GPC Linfoma no Hodgkin..... 238
Tabla 8-5. Pregunta económica No. 4 en formato PECOT+R..... 243
Tabla 8-6. Evaluación de la calidad de los artículos seleccionados para la pregunta económica No. 4 244
Tabla 8-7. Datos clínicos usados en el análisis 247
Tabla 8-8. Costos usados en el análisis 250
Tabla 8-9. Resultados análisis de costo-efectividad 255
Tabla 8-10. Datos clínicos usados en el análisis 258
Tabla 8-11. Costos usados en el análisis 259
Tabla 8-12. Resultados costo-efectividad usando como medida de resultado los AVG..... 264
Tabla 8-13. Resultados costo-efectividad usando como medida de resultado los AVGLP..... 264

Índice de figuras

Figura 8-1. Modelo de Markov usado en el análisis 251
Figura 8-2. Supervivencia libre de enfermedad y global observadas y estimadas 252
Figura 8-3. Curva de aceptabilidad resultados descontados 256
Figura 8-4. Modelo de Markov usado en el análisis 260
Figura 8-5. Supervivencia libre de enfermedad y global observadas y estimadas 262
Figura 8-6. Curva de aceptabilidad resultados con descuento 265

1. Introducción

A nivel mundial, el Linfoma No Hodgkin (LNH), ocupa el decimosegundo lugar entre las neoplasias malignas más frecuentes, con una incidencia estimada de 5.1 por 100.000 habitantes y una mortalidad de 2.7 por 100.000. Los países desarrollados reportan una incidencia de 8.6 y una mortalidad de 2.8 por 100.000, mientras que en las regiones menos desarrolladas la incidencia es de 3.5 y la mortalidad de 2.4 por 100.000 (1).

Los linfomas son un grupo de enfermedades heterogéneas generadas por la proliferación neoplásica de células de los tejidos linfoides. Existen diferentes tipos de linfoma con características histológicas, moleculares, clínicas y pronosticas diversas. La clasificación de los linfomas ha evolucionado a lo largo de los años pero es posible diferenciarlos entre el Linfoma Hodgkin y el Linfoma No Hodgkin, y dentro de cada uno de estos grupos, existen diferentes entidades que, aunque pertenecen a la misma enfermedad, presentan una gran variabilidad clínica e histológica(2). El tejido linfoide se encuentra principalmente en los ganglios linfáticos, por lo que los linfomas se caracterizan en la mayoría de los casos por la presencia de adenomegalias aunque, en razón de la distribución de las células de linaje linfoide en diferentes tejidos y su proceso ontogénico y de maduración en tejidos especializados, dicha afectación puede comprometer cualquier órgano como el tracto gastrointestinal, bazo, medula ósea, cerebro, riñones, etc.

El linfoma B difuso de célula grande es el tipo más común de linfoma no Hodgkin, representando aproximadamente el 31% de todos los casos de acuerdo con un estudio internacional multicéntrico (3). No existen diferencias en la incidencia de este linfoma en los diversos tipos raciales y étnicos excepto ciertos subtipos específicos de linfoma B difuso de célula grande (4,5). La mediana de edad de los pacientes al momento del diagnóstico es de 64 años, pero pacientes de cualquier edad pueden ser afectados (5). Existe un ligero predominio en hombres con una relación de 1.2:1 (2).

El Linfoma folicular corresponde a un subgrupo de los LNH de células B y representan entre el 15% y el 30% de los diagnósticos nuevos de linfoma, siendo el segundo tipo más frecuente. Se define como una neoplasia maligna de células B centro foliculares (centrocitos o centroblastos), que tiene un patrón histológico por lo menos parcialmente folicular. Característicamente los centrocitos presentan una falla en la apoptosis, producida por un rearreglo cromosómico (t (14:18)), que perpetúa la expresión del BCL-2 con la persistencia de su efecto antiapoptótico. El curso usual de este linfoma está caracterizado por una alta tasa de respuesta al tratamiento seguido de múltiples recaídas que responden cada vez por un menor periodo de tiempo al tratamiento y una supervivencia prolongada (6,7).

El Linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia de células B maduras que presenta características propias de los linfomas indolentes, como son la resistencia a la erradicación completa de las células neoplásicas con el tratamiento; un comportamiento clínico agresivo similar al de otros tipos de linfoma y un pronóstico desfavorable (8). Se estima que el LCM representa entre 4% y el 9%

de todos los casos nuevos de linfoma no Hodgkin, lo cual equivale a una incidencia aproximada de 2500 a 3500 nuevos casos cada año según datos de series en Europa y Estados Unidos, ocurriendo la mayoría de las veces en pacientes mayores de 60 años. La introducción de nuevos tratamiento ha derivado en una mejoría del pronóstico de manera reciente (9–12).

El Linfoma Hodgkin (LH) es una forma de enfermedad maligna del tejido linfático que representa aproximadamente 0.7% de todos los tipos de cáncer, con cerca de 59.000 casos nuevos por año a nivel mundial (13). La incidencia tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia entre los 20 y los 24 años y un segundo pico en pacientes mayores de 60 años (14). No se han establecido a la fecha de manera conclusiva cuales son los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad y su causa sigue siendo desconocida aunque se han implicado factores virales, ambientales y familiares en su desarrollo. El diagnóstico del LH es fundamentalmente basado en su aspecto histológico y la inmunohistoquímica y es uno de los linfomas con mayores probabilidad de curación con el tratamiento con quimioterapia sola o en combinación con radioterapia (15–18).

El pronóstico de los linfomas ha mejorado desde la introducción de nuevos agentes y estrategias de tratamiento, como diferentes tipos de anticuerpos monoclonales y el trasplante autólogo, siendo actualmente uno de los tipos de cáncer que puede ser curado en una mayor proporción de pacientes. El uso racional y adecuado de las nuevas terapias requiere un cuidadoso ejercicio clínico. Una mayor estandarización de las estrategias de diagnóstico y una aproximación al tratamiento basada en la mejor evidencia puede beneficiar a todos los actores de nuestro sistema de salud.

La presente GPC ha sido desarrollada de forma sistemática, siguiendo los pasos señalados en la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano”(19). Esta GPC basada en la mejor evidencia disponible ofrece recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (B difuso de célula grande, linfoma folicular y linfoma del manto) y Linfoma Hodgkin Clásico. Espera tener repercusión, no sólo en la supervivencia de los pacientes, sino en el uso óptimo y racional de los recursos destinados para la atención de estos pacientes en Colombia.

1.1Justificación del desarrollo de la guía

1.1.1 Linfoma B Difuso de Célula Grande

El linfoma B difuso de célula grande es el tipo más común de linfoma no Hodgkin, representando aproximadamente el 31% de todos los casos de acuerdo con un estudio internacional multicéntrico (3). No existen diferencias en la incidencia de este linfoma en los diversos tipos raciales y étnicos excepto ciertos subtipos específicos de linfoma B difuso de célula grande (4,5). La mediana de edad de los pacientes al momento del diagnóstico es de 64 años, pero pacientes de cualquier edad pueden ser afectados (5). Existe un ligero predominio en hombres con una relación de 1.2:1 (2).

Existe un incremento en la incidencia durante los últimos años, posiblemente asociado a infección por HIV y SIDA. Se ha estimado para estados unidos en 19 casos por 100.000 por año con una tasa de mortalidad de 8,4 por 100.000. La tasa de supervivencia a 5 años para todos los linfomas, depende del subtipo histológico y tras variables al momento de la presentación. La incidencia de linfoma es más baja en los países de Asia y África, intermedio en países europeos y alta en norte américa y Australia (4,5,20). En Estados Unidos según datos del *National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) para el año 2012 se ha estimado que se presenten 70,130 nuevos casos de linfomas no Hodgkin y 18,940 muertes. En el período de seguimiento del 2005 al 2009 la tasa de incidencia ajustada por edad reportada fue de 19,6 por cada 100.000 personas y una edad promedio de diagnóstico de 66 años; mientras que la edad promedio de muerte fue de 75 años con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 6,3 por cada 100,000 personas. Durante este mismo periodo de estudio la supervivencia general a los 5 años fue de 68,2. Los datos para Colombia de ambos sexos, son de 5.8 por 100.000 ocupando el octavo lugar de incidencia, sin embargo si se contempla sólo los cánceres que afectan a los hombres esta pasa al quinto lugar con 6.9 por 100.000.La mortalidad para ambos sexos es de 2.5 por 100.000 habitantes (21).

La distribución del Instituto Nacional de Cancerología[1] de nuevos casos concernientes a diagnóstico reciente de tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoide según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante el 2010, reporta que las principales neoplasias son los linfomas, dentro de los cuales, los linfomas de Hodgkin corresponden a 12% del total, y los no Hodgkin el 47.9%; de estos los más frecuentes son: linfoma B difuso de célula grande: 16%; el linfoma folicular: 5%; linfoma de células del manto: 2.6% y la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocitico de célula pequeña con en 3% de la totalidad de casos registrados en este periodo

El linfoma B difuso de célula grande típicamente se presenta como masa de crecimiento rápido, con crecimiento nodal en cuello y abdomen. Puede tener localización única o múltiple, nodal o extra nodal, y los síntomas B (presencia de fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna), están presentes en el 30% de los casos. Hasta un 40% de los casos se presenta inicialmente en sitios extra ganglionares siendo el más común el compromiso del tubo digestivo (estómago o de la región ileocecal), pero prácticamente cualquier lugar extra nodal puede ser un sitio primario, incluida la piel, el sistema nervioso central (SNC), los huesos, testículos, tejidos blandos, las glándulas salivales, el tracto genital femenino, pulmón, riñón, hígado, anillo de Waldeyer y el bazo. La presentación primaria de la médula ósea y / o compromiso de sangre periférica es poco frecuente (22). El Índice Pronóstico Internacional (IPI) es un fuerte predictor de resultados, pudiendo ayudar a establecer el comportamiento de la enfermedad y orientar la mejor estrategia para tratamiento (23).

Con respecto al tratamiento, los linfomas B difusos de célula grande son agresivos, pero potencialmente

1. Instituto Nacional de Cancerología. *Anuario estadístico.* Disponible en http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario Estaditico/2010/Anuario Impreso_2010.pdf (2010).

curables con quimioterapia combinada. El régimen de quimioterapia CHOP ha sido el pilar de la terapia durante varias décadas. Mientras que los intentos de mejorar los resultados con la quimioterapia más intensiva tuvieron resultados poco satisfactorios, la adición de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, al esquema CHOP (R-CHOP) ha dado lugar a una notable mejora en la supervivencia (24). Aún con esta mejoría en el pronóstico, la recaída de la enfermedad sigue siendo alta y es por esto que se encuentran en estudio nuevos medicamentos y nuevas estrategias como las terapias de mantenimiento. De otra parte, en los pacientes que recaen, existe la opción de diversos esquemas de quimioterapia de rescate con posibilidad de consolidación de respuesta con trasplante de médula ósea. Este conjunto de situaciones (la introducción de nueva intervención y el uso de tecnologías con altos costos para el sistema de salud), hacen necesario el desarrollo de una guía de práctica clínica que permita tomar decisiones basadas en la mejor evidencia disponible en tópicos seleccionados del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes que garanticen los mejores resultados en salud y un uso óptimo de los recursos.

1.1.2 Linfoma Folicular

El Linfoma folicular corresponde a un subgrupo de los LNH de células B y representan entre el 15% y el 30% de los diagnósticos nuevos de linfoma, siendo el segundo tipo más frecuente. Se define como una neoplasia maligna de células B centro foliculares (centrocitos o centroblastos), que tiene un patrón histológico por lo menos parcialmente folicular. Característicamente los centrocitos presentan una falla en la apoptosis, producida por un rearreglo cromosómico (t (14:18)), que perpetúa la expresión del BCL-2 con la persistencia de su efecto antiapoptótico. El curso usual de este linfoma está caracterizado por una alta tasa de respuesta al tratamiento seguido de múltiples recaídas que responden cada vez por un menor periodo de tiempo al tratamiento y una supervivencia prolongada (6,7).

Se ha planteado múltiples combinaciones de tratamientos, pero los resultados a largo plazo siguen siendo similares. Se ha establecido que el pronóstico está en relación con ciertos factores de riesgo iniciales dentro de los cuales se incluye el índice pronostico internacional para linfoma folicular (FLIPI)(6). La introducción del rituximab ha generado un aumento en la respuesta y supervivencia global cuando ha sido utilizado tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes (7,25–29)

En la actualidad no existe consenso al respecto de la terapia en primera línea para el tratamiento del linfoma folicular. Desde la introducción del rituximab (27,30,31), y en relación con las mejores tasas de respuesta y supervivencia el paradigma cambió y actualmente está en el uso de rituximab combinado con quimioterapia. Sin embargo, existen múltiples combinaciones activas para este tipo de linfomas; entre ellos el uso de esquemas de quimioterapia combinada como CVP; CHOP; FCM, entre otros, los cuales han mostrado beneficio pero con consecuencias dadas por toxicidad que en algunos casos llega a ser severa (32). En un estudio, el tratamiento con el esquema FCM, logró una tasa de respuesta completa del 83% y una supervivencia libre de progresión del 58% a 5 años pero con 16 episodios de neutropenia febril de alto riesgo y dos muertes asociadas al tratamiento. Para el caso de los esquemas basados en antracíclicos como la doxorrubicina existen dos publicaciones y un comentario, los cuales

muestran que la adición de antraciclinas no prolonga la mediana de supervivencia en pacientes con linfomas de bajo grado al comparar con esquemas menos agresivos (33–36). En los últimos años han sido publicados estudios evaluando toxicidad y eficacia. Un estudio fase 2 multicéntrico, en el cual se empleaba un esquema de inducción de cuatro dosis de rituximab, administrado de forma semanal, seguido de R-CHOP o R-CVP y que incluyó 86 pacientes demostró que 95% de los pacientes terminar el esquema propuesto con una respuesta global de 93% y 55% de respuestas completas, y una sobrevida libre de progresión de 71% y 62% a 3 y 4 años respectivamente (33–36).

En un estudio local en el 2012 que muestra la tendencia de tratamiento en 2 instituciones en Bogotá, Colombia, los resultados obtenidos muestran una población con características generales similares, en las cuales se logra una respuesta global del 100% con respuesta hematológica completa del 75% para el esquema R-CVP y del 100% para el esquema R-CHOP, sin embargo este último con un 25% de complicaciones infecciosas severas (37).

La variabilidad en la práctica clínica del tratamiento inicial, el rescate y la posibilidad de mantenimiento, requiere de una aproximación más estandarizada y basada en la mejor evidencia que ha llevado a la inclusión de este linfoma en esta GPC (38).

1.1.3 Linfoma de células del manto

El Linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia de células B maduras que presenta características propias de los linfomas indolentes, como son la resistencia a la erradicación completa de las células neoplásicas con el tratamiento; un comportamiento clínico agresivo similar al de otros tipos de linfoma y un pronóstico desfavorable (8). Se estima que el LCM representa entre 4% y el 9% de todos los casos nuevos de linfoma no Hodgkin, lo cual equivale a una incidencia aproximada de 2500 a 3500 nuevos casos cada año según datos de series en Europa y Estados Unidos, ocurriendo la mayoría de las veces en pacientes mayores de 60 años. (9–12).

En la mayoría de los casos es posible realizar un diagnóstico preciso basado en las características histopatológicas particulares de la enfermedad por el análisis de la expresión característica de antígenos por las células tumorales, detectables mediante tinciones inmunohistoquímicas (1). Un inmunofenotipo caracterizado por la expresión de los antígenos CD19, CD20, CD22 y CD5, sumados a la detección de la expresión de la Ciclina D1 es altamente sugestivo de esta entidad y se encuentra en un porcentaje cercano al 90% de los casos4.En un porcentaje significativo de pacientes, las características histológicas pueden ser similares a otras formas de linfoma, siendo necesario la realización de estudios adicionales orientados a detectar las anormalidades moleculares y citogenéticas particulares de esta enfermedad por técnicas como la fluorescencia por hibridación in situ (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para precisar el diagnóstico.

La realización de estos estudios se fundamenta en los eventos patogénicos principales vinculados con la transformación maligna de los linfocitos B que originan la enfermedad, dichos eventos corresponden a una serie de alteraciones en los mecanismos moleculares que regulan la proliferación y la

supervivencia celular. Un evento oncogénico que parecer ser indispensable para el desarrollo de la enfermedad es la translocación (11;14)(q13:q32) (39), la cual ocurre en el estadio Pre-B de diferenciación linfoide en la médula ósea cuando se lleva a cabo el proceso de recombinación de las cadenas de inmunoglobulinas. Esta translocación se encuentra en el 95% de los casos de LCM y conduce a una yuxtaposición de los genes IGH y CCND1, permitiendo que se presente una expresión incrementada del producto del segundo gen, la Ciclina D1 (8). Esta proteína se une a dos cinasas dependientes de ciclinas (CDK4 y CDK6) y este complejo a su vez fosforila la proteína pRB1 evitando su funcionamiento normal como supresor de la progresión del ciclo y permitiendo la entrada de la célula a la fase S del mismo. La proteína p27, la cual se comporta como un inhibidor de la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular tampoco puede funcionar en forma usual pues es atrapada por los complejos formados entre la Ciclina D1 y CDK44.

(40,41)
En el esquema patogénico clásico se describen una serie de alteraciones cromosómicas secundarias que se asocian a perdida de material genético, están presentes hasta en 80% de los pacientes y tienen como denominador común la capacidad de afectar otros elementos de control del ciclo celular y algunos componentes que hacen parte de la respuesta normal al daño del ADN. Los cromosomas más frecuentemente involucrados en forma secundaria son el 13 y el 17, los cuales contienen los genes de la proteína pRB1 y la proteína p53 respectivamente.

La presentación clínica del LCM es variable, sin embargo, algunas características clínicas como la presencia de síntomas B en un porcentaje cercano al 50% de los pacientes al momento del diagnóstico (40,41); el compromiso del tracto gastrointestinal, particularmente del colon en cerca del 40% de los casos, 1,9; el compromiso del sistema nervioso central hasta en un 2% (8,42,43), la presentación en estadio avanzado en más del 80% de los casos y el predominio en hombres mayores, puede permitir sospechar clínicamente la enfermedad y refleja además un comportamiento clínico agresivo.

En la mayoría de los casos y a diferencia de otras formas de linfoma, en particular del linfoma folicular, el tratamiento está indicado al momento mismo del diagnóstico. Si bien en los pacientes con estadios limitados de la enfermedad algunas series han reportado una tasa de supervivencia global del 50% al 70% a cinco años (11), los pacientes en estadios avanzados continúan teniendo un pronóstico desfavorable con el tratamiento con quimioterapia convencional.

Las estrategias de tratamiento que han demostrado mejorar las tasas de remisión y/o la supervivencia global o libre de enfermedad incluyen la adición de inmunoterapia con rituximab a la quimioterapia convencional; la utilización de esquemas que incluyen dosis altas de citarabina; la utilización de trasplante autólogo como parte de la estrategia de tratamiento inicial; el mantenimiento con rituximab luego de tratamiento inicial con quimioterapia R-CHOP; la consolidación con radioinmunoterapia y la utilización de esquemas de tratamiento que adicionan bortezomib como estrategia de rescate. La adición de la inmunoterapia con rituximab al tratamiento podría tener un efecto favorable sobre las tasas de respuesta y la supervivencia libre de progresión. Un ensayo clínico aleatorizado que comparó quimioterapia CHOP sola o con adición de rituximab demostró un incremento en la tasa de respuesta

y prolongación en el tiempo a la falla del tratamiento a favor del grupo de tratamiento con quimio-inmunoterapia (21 meses contra 14 meses, P = 0.01)(44).

La utilización de esquemas que incluyen dosis altas de citarabina y/o que incorporan la realización de trasplante autólogo en primera remisión han sido realizados por varios grupos. A partir de la experiencia acumulada con regímenes basados en antracíclicos el grupo nórdico diseño un esquema de tratamiento de manejo que emplea un esquema tipo CHOP modificado, cuya administración se alterna con la de altas dosis de citarabina y además emplea rituximab.
Con la combinación anterior se logra alcanzar una respuesta en más del 90% de los pacientes, los cuales posteriormente deberán recibir manejo de consolidación con trasplante (45). Se dispone ya del resultado del seguimiento extendido de este grupo de pacientes en el cual se reporta una mediana de supervivencia libre de evento superior a los siete años y una mediana de supervivencia global mayor a 10 años (46)

La utilización de esquemas de tratamiento más intensivos, también ha sido evaluada. El grupo del *MD Anderson Cancer Center* analizó los resultados del tratamiento con el régimen Hyper-CVAD, descrito de manera inicial para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. Basados en la experiencia inicial evaluaron los resultados de la adición de rituximab a este esquema de tratamiento en pacientes con LMC (47).La tasa de remisión completa fue de 87% con una mediana de tiempo a la falla del tratamiento de 4.6 años y, tras una mediana de seguimiento de ocho años, más de la mitad del total de los pacientes aún están vivos (47,48). La principal limitante de este tratamiento fue la toxicidad hematológica y no hematológica la cual obligó a que un tercio de la población no lograra terminar el tratamiento. En particular, los pacientes mayores de 60 años parecen presentar una toxicidad que limita su uso a poblaciones más jóvenes. Al parecer, las altas dosis de metotrexate utilizadas en las fases pares de tratamiento, son responsables de dicha toxicidad, considerando que en los estudios del grupo nórdico, más del 90% de los pacientes incluidos completo el tratamiento (45,46).

La experiencia en pacientes con linfoma folicular, en los cuales, el mantenimiento con rituximab por espacio de dos años mejoró la supervivencia libre de progresión, se ha planteado la posibilidad de utilizar esta estrategia en pacientes con LCM (49). En un primer ensayo, conducido por el grupo europeo de LCM se realizó una aleatorización inicial de pacientes mayores de 60 años a un esquema basado en un análogo de purinas o a uno basado en un antracíclico, y aquellos pacientes que respondieron al tratamiento inicial fueron asignados a mantenimiento con interferón o con rituximab. Este estudio demostró que el mantenimiento con rituximab disminuía la probabilidad de muerte o progresión en un 45% comparado con el tratamiento con interferón (49).

Un segundo estudio, realizado por el grupo finlandés utilizó un régimen de inducción prolongado compuesto por diez ciclos totales, que incluye la administración de quimioterapia CHOP, citarabina en dosis altas, rituximab y fludarabina, seguido de mantenimiento bimensual con rituximab. La tasa de respuesta global fue del 95%, y la supervivencia libre de evento y global de 70% y 72% respectivamente tras cuatro años de seguimiento19.Pese a estos resultados prometedores, la estrategia de

mantenimiento con rituximab no está plenamente incorporada en la práctica clínica hasta la fecha (50,51).

Las opciones para el manejo de los pacientes que recaen o que son refractarios tras el manejo inicial son múltiples y no se cuenta con estudios de alta calidad que favorezcan la utilización de una estrategia en particular.
Se ha demostrado la utilidad del rituximab, bien sea como monoterapia o como parte de esquemas combinados con otros agentes antineoplásicos. Sin embargo la duración de la segunda repuesta usualmente no es prolongada (52,53). Otros agentes como el bortezomib o el temsirolimus también han sido propuestos como opciones de manejo para estos pacientes con resultados sin embargo la experiencia es más limitada (54,55).

Probablemente la mejor opción para el manejo de los pacientes con LCM recaídos o refractarios sea asociar rituximab con un esquema de medicamentos a los cuales el paciente no ha sido expuesto previamente (50,56).

Estas particularidades en sus características biológicas y clínicas; el gran número de opciones de tratamiento disponibles; la corta duración de la remisión completa y la gran variabilidad en la práctica clínica que estas originan, justifican la realización de una guía nacional de diagnóstico y tratamiento del linfoma de células del manto que garantice la obtención del máximo beneficio clínico y una utilización óptima de los recursos.

1.1.4 Justificación Linfoma Hodgkin

El Linfoma Hodgkin (LH) es una forma de enfermedad maligna del tejido linfático que representa aproximadamente 0.7% de todos los tipos de cáncer, con cerca de 59.000 casos nuevos por año a nivel mundial (13). La incidencia tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia entre los 20 y los 24 años y un segundo pico en pacientes mayores de 60 años (14). No se han establecido a la fecha de manera conclusiva cuales son los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad y su causa sigue siendo desconocida aunque se han implicado factores virales, ambientales y familiares en su desarrollo. El diagnóstico del LH es fundamentalmente basado en su aspecto histológico y la inmunohistoquímica y es uno de los linfomas con mayores probabilidad de curación con el tratamiento con quimioterapia sola o en combinación con radioterapia (15–18).

Histológicamente el LH se ha clasificado en dos grupos distintos que son el LH clásico (LHc) el cual se divide en cuatro tipos: esclerosis nodular, celular mixta, rico en linfocitos y con depleción linfocítica y el LH no clásico de predominio linfocitico nodular (LHPLN) , los cuales varían no solo en sus características histológicas sino también en su presentación clínica y respuesta al tratamiento (57). La discusión respecto a cuál es el origen celular del LH ha venido siendo aclarada a la luz de las nuevas técnicas de análisis celular y molecular, habiendo en este momento consenso respecto a que las células que originas las células tumorales tanto del LHc como el LHPLN son originadas en linfocitos B del

centro germinal que han sufrido exposición a antígenos (58).

El pronóstico de los pacientes con LHc y LHPLN ha mejorado en los últimos años y se considera que esta enfermedad es altamente curable con el tratamiento con quimioterapia combinada y en algunos casos con la adición de radioterapia. La definición de diferentes grupos de pacientes basado en una combinación del estadio al momento del diagnóstico con otras características clínicas ha permitido definir tres grupos de pacientes distintos en los cuales los abordajes terapéuticos pueden variar: los pacientes con enfermedad temprana favorable en los cuales una estrategia de tratamiento con un número limitado de ciclos de quimioterapia seguidos de radioterapia del campo comprometido con una dosis de 20 Gy ha mostrado una supervivencia libre de falla del tratamiento de más del 90% a 5 años (59); un grupo clasificado como temprano desfavorable en los cuales una estrategia de tratamiento con un mayor número de ciclos de quimioterapia combinados con radioterapia en una dosis de 30 Gy se relacionó con una supervivencia libre de falla del tratamiento de más de 90%, sin que se encontrara beneficio de la intensificación del esquema de quimioterapia que combina doxorrubicina, vinblastina, dacarbazina y bleomicina (ABVD) (60) y finalmente un grupo de pacientes con estadio avanzado en los que el tratamiento con esquemas de quimioterapia combinada como el ABVD y esquemas más intensivos han mostrado que es posible lograr una supervivencia libre de falla del tratamiento mayor al 80% (61,62). En los pacientes que los que se presenta falla del tratamiento inicial, se han utilizado diferentes esquemas de rescate y en aquellos pacientes con enfermedad quimio-sensible consolidación con trasplante autólogo de médula ósea lo cual es considerado el estándar de tratamiento basado en estudios aleatorizados y series de casos (13).

La selección del esquema de tratamiento en pacientes con enfermedad en estadio avanzado y la selección del esquema de rescate, así como la utilización de nuevos agentes dirigidos a blancos moleculares son aspectos de la enfermedad en la que existen aún controversias, siendo entonces necesaria la realización de una guía en donde estos aspectos se aborden desde la revisión sistemática de la evidencia y tomando en cuenta los valores y preferencias de los pacientes.

2. Antecedentes

El Ministerio de Salud y Colciencias otorgaron al Instituto Nacional de Cancerología a través de la Convocatoria 563, el desarrollo de una guía de práctica clínica(GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de los Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años. Basado en la mejor evidencia disponible, fue desarrollada una versión completa con recomendaciones jerarquizadas, una versión para pacientes y cuidadores y esta versión para profesionales que, mediante un contenido más concreto, presenta las recomendaciones realizadas para cada una de las preguntas.

2.1Situación general de los linfomas a nivel mundial y regional

La Organización Mundial de la Salud reportó que en el año 2008 murieron por cáncer cerca de 7,6 millones de personas en todo el mundo, siendo el linfoma responsable del 13% del total de las muertes ocurridas con una proyección para el año 2030 de un incremento en el número de muertes que podría llegar a los 13,1 millones (63).

A nivel mundial, Globocan en el año 2008 registra que se presentaron 356,431 casos nuevos de Linfoma No Hodgkin que correspondieron al 2.8% del total de casos nuevos de cáncer Durante este mismo periodo, se registraron 191,599 muertes atribuibles a la enfermedad (21).

Para América Latina y el Caribe, Globocan reportó en el 2008 una incidencia de 26,644 casos de linfoma no Hodgkin y 13,946 muertes. La situación para Colombia reportada en este mismo año fue de 2,309 nuevos casos de linfoma no Hodgkin y 986 muertes. Datos del anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología reportaron para el año 2009 un total de 178 nuevos casos de linfomas no Hodgkin y en este mismo periodo de tiempo se registraron 58 muertes.

Para el caso de Linfoma Hodgkin, en el año 2008 Globocan reportó una tasa de incidencia a nivel mundial de 1 por 100.000 habitantes con 67,919 casos nuevos y 29,902 muertes. En América Latina y el Caribe se registraron 5,688 casos nuevos de linfoma Hodgkin y 2,194 muertes. La situación para Colombia reportada por Globocan en 2008 fue de 495 nuevos casos de linfoma Hodgkin y 167 muertes (21).

Datos del anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología reportaron para el año 2009 un total de 59 nuevos casos de linfomas Hodgkin.

La incidencia y la mortalidad de Linfoma Hodgkin en América Latina no han mostrado una clara tendencia como lo demuestra un estudio reciente, aunque la mortalidad reportada para mujeres con LH en Colombia pareciera haber aumentado entre 1997 y 2008 (64).

3. Alcance y objetivos de la guía

3.1 Título resumido

“Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma Hodgkin y No Hodgkin en adultos”

3.2 Alcance de la GPC

Esta guía está dirigida al personal de la salud involucrado directamente en la atención de pacientes adultos mayores de 18 años con sospecha o diagnóstico de Linfoma No Hodgkin B Difuso de Célula grande (LBDCG), Linfoma Folicular (LF), Linfoma de células del manto (LCM) y Linfoma Hodgkin (LH), y a las instancias administrativas, empresas aseguradoras y entes gubernamentales involucrados en la generación de políticas en salud. Esta GPC basada en la evidencia incluye los temas de diagnóstico y tratamiento del LBDCG, LF, LM y LH, bajo la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivos Linfoma B Difuso de Célula Grande

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con LBDCG para garantizar un diagnóstico preciso que permita una adecuada selección del tratamiento.
- Establecer las líneas de tratamiento inicial y de rescate en pacientes con LBDCG para disminuir la heterogeneidad en la atención y mejorar los resultados del tratamiento.
- Describir los factores pronósticos y su impacto en la terapia ajustada a riesgo.
- Mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad.

3.3.2 Objetivos Linfoma folicular

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con LF para garantizar un diagnóstico preciso que permita una adecuada selección del tratamiento.
- Establecer las líneas de tratamiento en pacientes con LF para disminuir la heterogeneidad en la atención y mejorar los resultados del tratamiento.
- Determinar cuáles grupos de pacientes con LF se benefician del tratamiento con trasplante al relacionarse con una mejoría en la supervivencia global o libre de enfermedad.
- Mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes adultos con LF.

3.3.3 Objetivos Linfoma del manto

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con sospecha de linfoma de células del manto (LCM) para garantizar un diagnóstico preciso que permita una selección adecuada del tratamiento.
- Determinar los esquemas de tratamiento de primera línea para pacientes con LCM en diferentes grupos de edad para disminuir la heterogeneidad y mejorar los resultados del mismo.
- Estandarizar las estrategias de rescate en pacientes con LCM en recaída para disminuir la heterogeneidad en la atención y mejorar los resultados.
- Definir el papel del trasplante autólogo en primera remisión de pacientes con LCM, seleccionando adecuadamente los pacientes que se benefician de dicha intervención.

3.3.4 Objetivos Linfoma Hodgkin

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con sospecha de linfoma de células del manto LH para garantizar un diagnóstico preciso que permita una selección adecuada del tratamiento.
- Determinar los esquemas de tratamiento de primera línea para pacientes con LH para disminuir la heterogeneidad y mejorar los resultados del mismo.
- Determinar las estrategias de tratamiento de pacientes en estadios temprano favorable; temprano desfavorable y avanzado que se traducen en una mayor prolongación de la supervivencia global y libre de enfermedad.
- Mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes adultos con LH.
-

3.4 Población a quien se dirige la guía

Esta GPC considera los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de Linfoma Hodgkin.
- Pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de Linfoma B Difuso de Célula Grande.
- Pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de Linfoma Folicular.
- Paciente con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de Linfoma Hodgkin.

Esta GPC no considera los siguientes grupos de pacientes:

- Mujeres en estado de gestación
- Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Pacientes con otros subtipos de Linfoma No Hodgkin diferentes a los especificados.

- Pacientes con Linfoma Hodgkin no clásico (predominio linfocítico nodular o paragranuloma).

3.4 Usuarios diana de la GPC y ámbito asistencial

Los usuarios diana de esta GPC son los profesionales de la salud vinculados en el proceso de atención de pacientes con sospecha de linfoma; diagnóstico confirmado de LBDCG, LF, LCM o LH, en los diferentes niveles de atención del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Las recomendaciones clínicas están dirigidas a los profesionales de la salud en los diferentes niveles de atención entre los que se encuentran:

- Servicios de baja complejidad: médicos generales, enfermeras no especialistas
- Servicios de mediana complejidad: médicos internistas, especialistas en medicina familiar y especialistas en medicina de urgencias.
- Servicios de alta complejidad: hematólogos, hemato-oncólogos, oncólogos, patólogos, profesionales en enfermería oncológica y personal involucrado en la realización y/o interpretación de pruebas de laboratorio en el proceso de diagnóstico y de tratamiento de pacientes con LBDCG, LF, LCM y LH.

4. Resumen de recomendaciones

4.1Preguntas generales y específicas con estructura PICO

4.1.1 Linfoma B Difuso de célula grande (LBDCG)

Puntos de buena práctica

Tópico 1. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma B difuso de células grandes.

Tópico 2. Procedimientos necesarios para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma B difuso de células grandes.

Tópico 3. Procedimientos requeridos para la estatificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes.

Preguntas específicas

Pregunta 1. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes?

Tabla 4-1. Estructura PICO: Pregunta 1. Tratamiento de primera línea en LBDCG

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes en estadio I	Rituximab Quimioterapia combinada Radioterapia de campo comprometido	Quimioterapia CHOP	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos

Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes en estadio avanzado	Quimioterapia + Rituximab	Quimioterapia CHOP	

Pregunta 2. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?

Tabla 4-2. Estructura PICO: Pregunta 2. Tratamiento de pacientes con LBDCG refractarios o en recaída

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento	Quimioterapia +/- Rituximab Tras	Quimioterapia Cuidado de soporte	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Supervivencia libre de evento Colecta de células progenitoras Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos

Pregunta 3. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes?

Tabla 4-3. Estructura PICO: Pregunta 3. Trasplante autólogo en LBDCG

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes	**Trasplante autólogo**	**No trasplante**	**Supervivencia global** **Supervivencia libre de evento** **Supervivencia libre de enfermedad** **Eventos adversos** **Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)**

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad del PET-SCAN versus TAC para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en individuos mayores de 18 años con linfoma B difuso de células grandes?

Tabla 4-4. Estructura PICO: Pregunta 4. PET/CT contra TAC en LBDCG

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes	**PET**	**TAC cuello, tórax, abdomen y pelvis**	**Características operativas de las pruebas (Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN)** **LR positivo, LR negativo)**

Pregunta 5. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Sistema Nervioso Central?

Tabla 4-5. Estructura PICO: Pregunta 5. Tratamiento del LBDCG Primario del SNC

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes	Trasplante autólogo	No trasplante	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Supervivencia libre de enfermedad Eventos adversos Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)

Pregunta 6. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de evento en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Mediastino?

Tabla 4-6. Estructura PICO: Pregunta 6. Tratamiento del LBDCG primario mediastinal

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes primario del sistema nervioso	OTROS ESQUEMAS +/- RADIOTERAPIA	HD-METOTREXATE	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Supervivencia libre de enfermedad Eventos adversos Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)

4.1.2 Linfoma folicular

Puntos de buena práctica

Tópico 4. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de Linfoma Folicular (LF).

Tópico 5. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular

Tópico 6. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular

Preguntas específicas

Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral?

Tabla 4-7. Estructura PICO: Pregunta 7. Tratamiento de pacientes con LF y baja carga tumoral

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular con baja carga tumoral	Rituximab	Observación	- Supervivencia global - Supervivencia libre de recaída - Tasa de recaída - Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos - Eventos adversos

Pregunta 8. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?

Tabla 4-8. Estructura PICO: Pregunta 8. Tratamiento de primera línea en LF

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Pregunta 5A Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular en Estadio I	1. Quimioterapia 2. Rituximab 3. Observación	Radioterapia de campo comprometido	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos
Pregunta 5B Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular en Estadio II, III y IV	1. Rituximab + quimioterapia	Quimioterapia o Radioterapia de campo comprometido	

Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de mantenimiento más efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?

Tabla 4-9. Estructura PICO: Pregunta 9. Mantenimiento en Linfoma Folicular

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en	Mantenimiento	Observación	- Supervivencia global - Supervivencia libre de Recaída Supervivencia libre de eventos - Eventos adversos

Pregunta 10. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?

Tabla 4-10. Estructura PICO: Pregunta 10. Tratamiento de rescate en Linfoma Folicular

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída	Monoterapia: Rituximab Rituximab + Quimioterapia	Esquemas basados en Fludarabina + rituximab	- Supervivencia global - Supervivencia libre de - recaída - Tasa de remisión - completa - Tasa de recaída - Supervivencia global de - acuerdo a factores - pronósticos - Eventos adversos
	Radioimmunoterapia (tositumomab o ibritumomab)		

<u>Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea, en pacientes con Linfoma Folicular?</u>

Tabla 4-11. Estructura PICO: Pregunta 11. Trasplante en Linfoma Folicular

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Folicular	Trasplante autólogo MO	Quimioterapia	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Eventos adversos
	Trasplante alogénico MO	Quimioterapia	

<u>Pregunta 12. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del PET/SCAN frente a la TAC para la valoración final de la respuesta luego de tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular?</u>

Tabla 4-12. Estructura PICO: Pregunta 12. PET/CT contra TAC en linfoma folicular

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular postratamiento de primera línea	PET	TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.	Sensibilidad Especificidad Exactitud diagnóstica Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos

4.1.3 Linfoma del Manto

Puntos de buena práctica

Tópico 7. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma de células del manto

Tópico 8. Procedimientos requeridos para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma de células del manto

Tópico 9. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de células del manto

Preguntas específicas

Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?

Tabla 4-13. Estructura PICO: Pregunta 13. Tratamiento de primera línea en Linfoma del Manto

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 60 años con diagnóstico de linfoma de células del manto por grupo de edad	Quimioterapia	RCHOP	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos

Pregunta 14. ¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?

Tabla 4-14. Estructura PICO: Pregunta 14. Mantenimiento en linfoma del manto

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial	Terapia de mantenimiento	No mantenimiento	
			Supervivencia global
			Supervivencia libre de recaída
			Tasa de recaída
			Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos
			Eventos adversos

Pregunta 15. ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto?

Tabla 4-15. Estructura PICO: Pregunta 15. Trasplante autólogo en primera remisión en Linfoma del Manto

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto en primera remisión	Quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea	Quimioterapia	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Eventos adversos

Pregunta 16. ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?

Tabla 4-16. Estructura PICO: Pregunta 16. Rescate en Linfoma del Manto

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída	Quimioterapia y Trasplante alogénico	Quimioterapia	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos
	Quimioterapia y Radioinmunoterapia	Quimioterapia	

4.1.4 Linfoma Hodgkin

Puntos de buena práctica

Tópico 10. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma Hodgkin

Tópico 11. Procedimientos necesarios para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de Linfoma Hodgkin

Preguntas específicas

Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable?

Tabla 4-17. Estructura PICO: Pregunta 17. Tratamiento estadio temprano favorable

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable	Quimioterapia ABVD + Radioterapia	Quimioterapia ABVD	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Eventos adversos

Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado?

Tabla 4-18. Estructura PICO: Pregunta 18. Estadio temprano desfavorable y avanzado

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado	Quimioterapia ABVD +/- Radioterapia (temprano desfavorable)	Quimioterapia BEACOPP +/- Radioterapia	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Eventos adversos
	Quimioterapia ABVD (Avanzado)	Quimioterapia BEACOPP o Stanford V	

4.2 Recomendaciones

4.2.1 Recomendaciones Linfoma B Difuso de Célula Grande

Pregunta 1. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes?

RECOMENDACIÓN 1.1	Se recomienda el tratamiento con quimioterapia R-CHOP- 21 por 8 ciclos en los pacientes mayores de 60 años con LBDCG previamente no tratado, de cualquier grupo de riesgo de acuerdo al aaIPI* ya que se relaciona con una mayor tasa de respuesta y de supervivencia global y libre de progresión.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

*aaIPI: índice pronóstico internacional

RECOMENDACIÓN 1.2	No se recomienda utilizar quimioterapia R-CHOP-14 en pacientes mayores de 60 años con LBDCG y por lo menos un punto en el aaIPI al no existir demostración de beneficio en la supervivencia global o libre de evento comparado con R-CHOP-21.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 1.3	Se recomienda el uso de rituximab combinado con quimioterapia basada en antraciclinas (CHOP o CHOP-LIKE) en pacientes menores de 60 años con LBDCG y ninguno o 1 punto en el aaIPI al mejorar la supervivencia global y libre de evento
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 1.4	Se recomienda, en pacientes menores de 60 años con LBDCG y aaIPI de 2 ó más el tratamiento con 6 a 8 ciclos de quimioterapia con esquemas basados en antracíclicos y rituximab al mejorar la supervivencia global y libre de evento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 2. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?

RECOMENDACIÓN 2.1	Se recomienda el tratamiento de rescate con quimioterapia R-DHAP, R-ICE o esquemas similares de quimioterapia combinados con rituximab en pacientes con LBDCG con enfermedad recaída o refractaria para mejorar las tasas de respuesta completa o parcial y permitir en casos seleccionados la realización de trasplante autólogo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios con otros esquemas de tratamiento diferentes a los recomendados, no se puede formular una recomendación respecto al uso de un esquema en particular y la selección debe estar basada en las características particulares de cada caso y la experiencia del centro. Debe considerarse que los pacientes tratados en primera línea con rituximab y que recaen antes de 12 meses tienen un pobre pronóstico con las estrategias de tratamiento actuales.

Pregunta 3. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes?

RECOMENDACIÓN 3.1	No se recomienda la realización de trasplante autólogo como parte de la estrategia inicial de tratamiento en pacientes adultos con Linfoma B Difuso de Célula grande por no encontrarse beneficio en la supervivencia global o libre de evento
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 3.2	Se recomienda la realización de trasplante autólogo en pacientes con LBDCG con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate, porque mejora la supervivencia global y libre de evento
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 3.3	No se recomienda realizar trasplante autólogo en pacientes adultos con LBDCG con enfermedad refractaria al tratamiento de rescate porque no hay demostración de mejoría en la supervivencia global o libre de evento en este grupo de pacientes.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad del PET-SCAN versus TAC para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en individuos mayores de 18 años con linfoma B difuso de células grandes?

RECOMENDACIÓN 4.1	Se recomienda el uso de PET-CT al final del tratamiento, en pacientes adultos con LBDCG ya que identifica los pacientes con una menor supervivencia libre de enfermedad con una mayor precisión diagnóstica que otros métodos. En consideración de que una prueba positiva puede corresponder a un falso positivo, se recomienda realizar estudios diagnósticos adicionales (como biopsia), antes de tomar una nueva conducta terapéutica.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 4.2	No se sugiere la realización de PET/CT intermedio en pacientes adultos con LBDCG en tratamiento de primera línea.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 4.3	No se recomienda realizar PET/CT para el seguimiento de pacientes con LBDCG en respuesta completa al no relacionarse su uso con una detección más temprana de la recaída.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 5. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Sistema Nervioso Central?

RECOMENDACIÓN 5.1	No se sugiere la utilización de radioterapia en pacientes adultos con Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central que reciben tratamiento de primera línea con quimioterapia considerando que, aunque mejora la supervivencia libre de progresión, no mejora la supervivencia global y se relaciona con una mayor toxicidad neurológica.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

RECOMENDACIÓN 5.2	Se sugiere la utilización de quimioterapia con altas dosis de metotrexate combinada con otros agentes en pacientes adultos con linfoma primario del sistema nervioso central porque se relaciona con mejores tasas de respuesta y supervivencia, aunque con un incremento de la toxicidad hematológica que debe ser considerado al momento de la selección del esquema de tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 5.3	No se sugiere la realización de trasplante autólogo como parte de la terapia frontal en pacientes adultos con LPSNC en todos los casos. El panel de expertos sugiere evaluar el riesgo de forma individual en cada paciente.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Pregunta 6. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de evento en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Mediastino?

RECOMENDACIÓN 6.1	Se sugiere la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia en pacientes con Linfoma B Difuso Primario del mediastino ya que mejora las tasas de respuesta y supervivencia.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 6.2	Se sugiere la utilización de esquemas de tratamiento basados en antraciclinas en combinación con rituximab. Aunque existen múltiples esquemas de tratamiento posibles, la utilización del régimen DA-R-EPOCH se ha relacionada con altas tasas de respuesta.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 6.3	No se sugiere la utilización de radioterapia mediastinal de consolidación de manera rutinaria en los pacientes adultos con Linfoma B Difuso Primario del mediastino siendo necesario considerar el balance de riesgos y beneficios y la respuesta obtenida al tratamiento inicial con inmuno-quimioterapia.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral?

RECOMENDACIÓN 7.1	Se sugiere el tratamiento con monoterapia con rituximab semanal por 4 semanas, en pacientes adultos con Linfoma Folicular asintomáticos en estadio avanzado y con baja carga tumoral, ya que mejora la supervivencia libre de progresión y prolonga el tiempo a un nuevo tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Pregunta 8. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?

RECOMENDACIÓN 8.1	Se recomienda que los pacientes con linfoma folicular en estadio avanzado sintomáticos, reciban tratamiento con rituximab asociado a la terapia de primera línea con quimioterapia, porque mejora las tasas de remisión y la supervivencia global y libre de progresión
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

RECOMENDACIÓN 8.2	Se recomienda el tratamiento con el esquema de quimioterapia CHOP en combinación con rituximab (R-CHOP) por 6 ciclos, aplicados cada 21 días en pacientes adultos con linfoma folicular sintomático, porque se relaciona con mayores tasas de respuesta y supervivencia
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 8.3	Se recomienda el tratamiento con el régimen de bendamustina en combinación con rituximab en pacientes adultos con linfoma folicular sintomático y que presenten alguna contraindicación para el uso de antraciclinas o un riesgo elevado de complicaciones infecciosas, porque dicho esquema se relaciona con una menor toxicidad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de mantenimiento más efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?

RECOMENDACIÓN 9.1	Se recomienda el mantenimiento con rituximab a una dosis de 375 mg/m2 IV cada 8 semanas por 12 dosis para los pacientes adultos con linfoma folicular que lograron al menos respuesta parcial al tratamiento de primera línea quimioterapia sistémica.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕◯

RECOMENDACIÓN 9.2	Se sugiere el mantenimiento con rituximab a una dosis de 375 mg/m2 IV semanal por 4 semanas, 3 meses posterior a terminado el último ciclo de quimioterapia y repetir la misma dosis semanal por cuatro semanas luego de 9 meses de terminado el último ciclo de tratamiento en pacientes adultos con linfoma folicular que lograron al menos respuesta parcial luego de tratamiento de rescate y que no vayan a ser sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 9.3	Se sugiere el mantenimiento con rituximab a una dosis 375 mg/m2 IV cada 8 semanas por 4 dosis, iniciado al día 30 del trasplante en pacientes adultos con linfoma folicular sometidos quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

<u>Pregunta 10. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?</u>

RECOMENDACIÓN 10.1	Se recomienda la adición de rituximab a una dosis de 375 mg/m2 iv el día 1 de cada ciclo de la terapia de rescate en pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractarios al tratamiento inicial porque mejora las tasas de respuesta y la supervivencia global y libre de progresión.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

RECOMENDACIÓN 10.2	Se sugiere la utilización de esquemas de quimioterapia combinada con rituximab para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular dado que mejora las tasas de respuesta y supervivencia libre de enfermedad. Debido a la heterogeneidad de los estudios no se recomienda uno en particular. (Ver texto)
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea, en pacientes con Linfoma Folicular?

RECOMENDACIÓN 11.1	Se recomienda la realización de trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma folicular con enfermedad refractaria al tratamiento inicial o en recaída y que tengan respuesta al tratamiento de rescate porque mejora la supervivencia libre de enfermedad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 11.2	No se recomienda realizar trasplante autólogo en primera remisión en pacientes adultos en pacientes con linfoma folicular dado que si bien existe una tendencia a mejorar la supervivencia libre de progresión en los pacientes que recibieron trasplante, existen actualmente otras estrategias terapéuticas eficaces y mucho más seguras.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 12. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del PET/SCAN frente a la TAC para la valoración final de la respuesta luego de tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular?

RECOMENDACIÓN 12.1	No se sugiere utilizar PET/SCAN o PET/TAC para evaluar la respuesta postratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?

RECOMENDACIÓN 13.1	Se sugiere con los pacientes adultos con diagnostico nuevo de linfoma de células del manto que no sean considerados candidatos a trasplante reciban tratamiento con esquemas de quimioterapia combinados con rituximab. Aunque no se recomienda un esquema en particular el tratamiento con esquemas como R-CHOP o R-Bendamustine ha demostrado mejores tasas de respuesta y supervivencia que otros esquemas y pudieran ser utilizados, siendo necesario considerar las diferencias existentes en cuanto a toxicidad y las condiciones del paciente.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	El panel de expertos sugiere que los pacientes con diagnostico nuevo de linfoma de células del manto que sean considerados candidatos a trasplante reciban tratamiento de primera línea con un esquema de quimioterapia que adicione citarabina en combinación con rituximab como parte del tratamiento inicial.

Pregunta 14. ¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?

RECOMENDACIÓN 14.1	Se recomienda el mantenimiento con rituximab cada 2 meses hasta la progresión en pacientes con linfoma de células del manto no candidatos a trasplante y que tuvieron respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia más rituximab porque mejora la supervivencia libre de progresión
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 15. ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto?

RECOMENDACIÓN 15.1	Se sugiere la consolidación con trasplante autólogo en pacientes con linfoma del manto luego de tratamiento de primera línea con rituximab más quimioterapia en primera remisión completa.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 16. ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?

RECOMENDACIÓN 16.1	Se sugiere que el tratamiento de rescate de pacientes con linfoma del manto en recaída o con enfermedad refractaria se realice con esquemas de quimioterapia combinada con rituximab sin que se pueda definir un esquema en particular o con medicamentos con otros mecanismos de acción como inhibidores de vías de señalización, al mejorar las tasas de respuesta y supervivencia libre de evento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕◯◯◯

Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable?

RECOMENDACIÓN 17.1	Se recomienda el tratamiento con dos ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 20 Gy en pacientes con linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable por sus altas tasas de respuesta y supervivencia.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕⊕

Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado?

RECOMENDACIÓN 18.1	Se recomienda el tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 30 Gy en pacientes adultos con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable por su beneficio en supervivencia global y libre de recaída
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕⊕

RECOMENDACIÓN 18.2	Se recomienda el tratamiento con seis ciclos de quimioterapia ABVD en pacientes con linfoma Hodgkin en estadio avanzado por sus tasas de respuesta y prolongación de la supervivencia global y libre de evento y menor toxicidad que terapias más intensivas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕⊕

5. Metodología

Para el desarrollo de la presente guía, se siguieron los pasos señalados en la "Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud. Versión Marzo 2014 (19).

5.1Fase preparatoria

El Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS) y el Ministerio de la Protección Social de Colombia (quienes para la presente guía se denominan organismos gestores de la GPC) divulgaron, en marzo de 2012, la convocatoria para la conformación de bancos elegibles de proyectos de guías de atención integral que tenía por objeto desarrollar once guías de práctica clínica para las condiciones de salud priorizadas. Dentro de esta convocatoria una de las condiciones descritas correspondió al linfoma Hodgkin y No Hodgkin en adultos en las áreas de diagnóstico y tratamiento.

5.1.1 Conformación del Grupo Desarrollador de la Guía de Práctica Clínica

El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) contó con un grupo de profesionales expertos en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y No Hodgkin en adultos. Este fue liderado por un médico internista con especialidad en hematología, miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología y hematólogo del Instituto Nacional de Cancerología. El grupo de expertos metodológicos estuvo conformado por profesionales de la salud con maestría o especialización en ciencias clínicas y epidemiología del Instituto Nacional de Cancerología. El grupo de evaluación económica se conformó por un grupo de profesionales expertos en el área. Durante el desarrollo de las diferentes etapas de la guía se contó con la participación de un representante de los pacientes

Se utilizó la Herramienta 2 (Anexo 1) de la "Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud. Versión marzo 2014" (1), que en adelante se denominará la *"Guía Metodológica*" para establecer los conflictos de interés de los integrantes del grupo. Cada integrante fue evaluado, de acuerdo a la herramienta 3 de la Guía Metodológica, por parte del líder temático, coordinador metodológico y un metodólogo para establecer su participación dentro del grupo desarrollador de la guía (Anexo 1).

5.1.2 Definición de preguntas clínicas y económicas

Los miembros del GDG formularon un conjunto de preguntas preliminares que fueron sometidas a un proceso de priorización. Las preguntas clínicas priorizadas fueron presentadas durante la reunión de socialización del documento de alcance y preguntas de la guía, el día 28 de junio de 2013 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Para definición de las preguntas clínicas se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

a) Existencia de evidencia (revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y cohortes) que demostrara la eficacia de las intervenciones en evaluación para desenlaces finales en salud relacionados con cáncer, como: disminución en la mortalidad por cáncer, aumento de la supervivencia global y/o supervivencia libre de enfermedad, tasa de remisión, entre otros.
b) Existencia de más de una intervención para la misma condición en salud.

Las preguntas clínicas que fueron evaluadas económicamente se seleccionaron entre el grupo de expertos clínicos, metodológico y económico. De esta manera, se realizó la priorización preliminar de las preguntas a partir de las preguntas clínicas teniendo en cuenta:

a) Importancia clínica de la evaluación económica.
b) Necesidad de la evaluación económica para conocer si existe diferencias de costo, efectividad y eficacia entre las alternativas consideradas o si la alternativa no estaba incluida en el POS.

Adicionalmente el GDG definió una serie de preguntas para ser resueltas como puntos de buena práctica clínica, al considerarse información práctica para la que no existe o no se requiere, evidencia de soporte.

Luego de definir la lista de preguntas clínicas, se elaboraron con la estrategia PICO las preguntas clínicas específicas y con PICO+R las preguntas económicas (Anexo 2) y fueron nuevamente sometidas a consideración de los grupos interesados.

5.1.3 Identificación y graduación de desenlaces

La identificación de desenlaces se realizó de forma paralela a la definición de preguntas clínicas y económicas mediante la metodología PICO. Para la graduación de los mismos por parte de los expertos clínicos se utilizó la Herramienta 5 propuesta por la *Guía Metodológica* mediante la metodología establecida por el sistema GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (2) (Anexo 3). La Tabla 5-1, muestra la escala que se utilizó para clasificar la importancia de los desenlaces:

Tabla 5-1. Clasificación GRADE de la importancia de los desenlaces

Escala	Importancia
7-9	Desenlace crítico, es clave para la toma decisiones
4-6	Importante no crítico, no es clave en la toma de decisiones
1-3	No importante, se recomienda no incluirlo en la tabla de evaluación de resultados. No juega un papel en el proceso de elaboración de recomendaciones.

La incorporación de la calificación de los desenlaces por parte de los pacientes se realizó mediante utilizando una metodología de tipo cualitativo transversal, con un diseño no experimental y descriptivo. El procedimiento implicó el desarrollo de unos tópicos de indagación derivados de la revisión de literatura y de los desenlaces clínicos propuestos por los expertos temáticos (Anexo 3). Los desenlaces evaluados como críticos e importantes no críticos fueron incluidos en las preguntas clínicas específicas definitivas.

5.2Fase de desarrollo de la Guía

De acuerdo a la metodología propuesta por la *Guía Metodológica* (19) , se siguieron los pasos presentados a continuación.

5.2.1 Búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática dirigida a identificar GPC nacionales e internacionales disponibles en diferentes fuentes de información, de la siguiente manera:

- Fecha de realización, publicación y/o actualización de 2008 a febrero de 2013: esta restricción se estableció con el fin de garantizar información actualizada y la inclusión de resultados de ensayos clínicos recientes.
- El tema tratado por la guía debía incluir uno o más de las siguientes áreas: diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los linfomas Hodgkin y No Hodgkin en adultos.
- En este proceso no se tuvieron en cuenta guías de práctica clínica en idiomas diferentes al español y al inglés.

La búsqueda manual de guías de práctica clínica incluyó el sitio web de Cancer Care Ontario.

Los resultados encontrados por cada fuente se describen en la Tabla 5-2.

Tabla 5-2. Búsqueda de GPC basadas en la evidencia

Base	Fecha	Estrategia	Límites	Resultados
GIN	12/02/13	Lymphoma	English Spanish	11
TRIP	12/02/13	Lymphoma	Guidelines	40
NGC	12/02/13	Lymphoma	Search within Guidelines by topic: neoplasms	68

SAGE	12/02/13	Lymphoma	Title	59
Manual				
Cancer care ontario		https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/hema-ebs/		0
Total				178
Sin duplicados				114
Tamizadas				114

5.2.2 Selección de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia

Los resultados de las búsquedas de GPC fueron combinados en un administrador de referencias para remover los duplicados. Del total de 178 títulos encontrados se removieron 64 por duplicidad. Finalmente 141 títulos fueron tamizados, de los cuales se excluyeron 100 por no tratarse de guías relacionadas con linfomas. En total 44 GPC candidatas a selección fueron sometidas a tamización inicial con la Herramienta 7 propuesta por la guía metodológica del Ministerio (Anexo 4).

5.2.3 Evaluación de las Guías de Práctica Clínica seleccionadas

Siete GPC pasaron el proceso de tamización inicial con la Herramienta 7 y fueron sometidas a evaluación de la calidad mediante la utilización del instrumento AGREE II (65). Cada GPC seleccionada fue evaluada por 2 evaluadores de forma independiente y una vez obtenidas las calificaciones se realizó el cálculo de la puntuación según las indicaciones del manual AGREE para cada uno de los dominios. Las discrepancias fueron discernidas por un tercer evaluador en los casos en que se presentaron.

Para continuar con el paso de incorporación de evidencia a partir de revisiones sistemáticas de GPC, el GDG planteó que las GPC evaluadas debían obtener una puntuación en al menos cuatro dominios por encima de 60%, incluyendo siempre los dominios tres y seis.

Finalmente, ninguna de las GPC evaluadas fue incluida, puesto que ninguna obtuvo una puntuación que superara el 60% en el dominio tres relacionado con rigor en la elaboración (Tabla 5-3).

Tabla 5-3. Puntuación de los diferentes dominios de las guías evaluadas por AGREE II

NOMBRE DE LA GUÍA	EVALUACIÓN AGREE II					
	DOMINIO 1	DOMINIO 2	DOMINIO 3	DOMINIO 4	DOMINIO 5	DOMINIO 6
	Alcance y Objetivo	Participación de los implicados	Rigor en la Elaboración	Claridad de la Presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial
Stem cell transplantation in lymphoma	**41,7 %**	**34,61%**	**54,21%**	**62,05%**	**43,88%**	**87,47%**
	59,29%	**35,20%**	**41,15%**	**66,57%**	**22,20%**	**47,13%**

The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. American Society for Blood and Marrow Transplantation. NGC:008491	**38,86%**	**46,27%**	**45,10%**	**66,70%**	**31,04%**	**36,13%**
Guía Clínica de Linfomas en Personas Mayores de quince años	**100,00%**	**51,87%**	**25,00%**	**68,67%**	**34,46%**	**41,92%**
The Use of Chemotherapy and Growth Factors in Older Patients with Newly Diagnosed, Advanced-Stage, Aggressive Histology Non-Hodgkin's Lymphoma	**79,60%**	**44,37%**	**70,10%**	**70,07%**	**18,06%**	**41,72%**
Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma	**100,00%**	**51,87%**	**47,90%**	**68,67%**	**34,46%**	**41,70%**
Diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin en el adulto.	**59,00%**	**40,60%**	**56,90%**	**68,67%**	**31,86%**	**41,92%**

5.2.4 Desarrollo *de novo* de la guía

Dado que ninguna GPC cumplió con los criterios para la incorporación de evidencia a partir de revisiones sistemáticas de GPC, se prosiguió con el paso de desarrollo de *novo* de la guía.

5.2.4.1 Búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios primarios

Se desarrollaron estrategias de búsquedas de *novo* de revisiones sistemáticas y de estudios primarios para todas las preguntas PICO.

5.2.4.2 Fuentes de información

Las fuentes de información usadas para las búsquedas de revisiones sistemáticas y de estudios primarios se muestran en la Tabla 5-4. Los expertos clínicos aportaron evidencia proveniente de la literatura gris y de publicaciones locales.

Tabla 5-4. Bases de datos utilizadas para las búsquedas

Plataforma	Base de datos	Dirección electrónica
Ovid	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update	http://gateway.ovid.com
EMBASE.com	EMBASE	www.embase.com
Wiley	The Cochrane Library (CLIB)	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Biblioteca Virtual Salud, interfaz iAHx	LILACS	http_//lilacs.bvsalud.org/es/

Estrategias de búsqueda: Revisiones sistemáticas y estudios primarios

5.2.4.3 Adaptación de las estrategias de búsqueda

La sintaxis usada fue Ovid en la base de datos MEDLINE para cada pregunta clínica incluida en la GPC de linfoma Hodgkin y No Hodgkin en adultos, y traducida al lenguaje de las demás plataformas. Las estrategias de búsquedas de estudios secundarios y primarios fueron hechas por el grupo Cochrane de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

5.2.4.4 Selección de las revisiones sistemáticas y estudios primarios

Como primer paso, se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas para dar respuesta a las preguntas clínicas. Posterior a esta búsqueda, si las revisiones sistemáticas no contestaban la pregunta clínica, se iniciaba la búsqueda y selección de estudios primarios. Para ambos, se tamizó los títulos de los estudios encontrados teniendo como criterio que el tema fuera linfoma Hodgkin y No Hodgkin.
Posteriormente, la selección se realizó de manera pareada entre un experto clínico y un metodólogo a partir del título, resumen y texto completo, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Incluir la población objetivo de interés para la pregunta.
- Tener la intervención de interés para la pregunta.
- Tener el comparador de interés para la pregunta (cuando aplica).
- Evaluar los desenlaces de interés para la pregunta.
- Tener uno de los diseños epidemiológicos requeridos para responder la pregunta.

Y los siguientes criterios de exclusión:

- No tener el texto completo disponible.
- No estar escrita en inglés o español.
- Versión antigua de un estudio actualizado ya incluido en las revisiones sistemáticas.

Los estudios seleccionados y con discrepancias de selección, fueron sometidos a un tercer evaluador quien realizó una revaloración de los criterios de inclusión y exclusión de manera individual.

5.2.4.5 Evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y estudios primarios

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada mediante la aplicación de plantillas de lectura crítica propuestas por SIGN (66) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta herramienta permite clasificar los estudios en tres categorías: Alta calidad (++), aceptable (+) o inaceptable (+), según los criterios de calidad metodológica que hayan cumplido y evitar la probabilidad de resultados con sesgos.

La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad para los desenlaces de las preguntas clínicas de la GPC de los linfomas Hodgkin y No Hodgkin se realizó con la metodología GRADE (67). La construcción de las tablas de evidencia fue realizada con el software GRADEpro Versión 3.2 para Windows, las cuales se muestran en los anexos 5-11. El significado de los cuatro niveles de evidencia propuestos por GRADE se resume en la Tabla 5-5.

Tabla 5-5. Significado de los niveles de evidencia según GRADE

Niveles de Evidencia		Representación gráfica
Alto	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca del estimativo del efecto	⊕⊕⊕⊕
Moderado	La confianza en el estimativo del efecto es moderada: es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca del estimativo, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente	⊕⊕⊕○
Bajo	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	⊕⊕○○
Muy Bajo	La confianza en el estimativo del efecto es muy baja: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	⊕○○○

FUENTE: Adaptado de Balshem H et al. (67)

La calidad de la evidencia se evaluó teniendo en cuenta los cinco dominios sugeridos por la metodología GRADE que son:

a) *Riesgo de sesgo* que se determinó mediante la valoración de la validez de los estudios, resultados y aplicabilidad de los mismos en los pacientes.
b) *Inconsistencia* que se estableció por la evaluación de la heterogeneidad no explicada de los

resultados teniendo en cuenta los criterios del manual de la Colaboración Cochrane (6) para los casos en los que se contó con un estimador combinado mediante metaanálisis, un I^2 menor a 40% muestra una baja inconsistencia, de 30 a 60% la inconsistencia es moderada, de 50 a 90% es sustancial y de 75 a 100% es considerable. En los casos en los que no se contó con un metaanálisis los evaluadores emitieron un juicio global sobre la valoración de la inconsistencia a través de estudios incluidos.

c) *Ausencia de evidencia* directa por la existencia de diferencias en la población, en la intervención, en el comparador o en los resultados de las preguntas clínicas y la evidencia disponible.
d) *Imprecisión* mediante la observación de la amplitud de los intervalos de confianza alrededor del efecto estimado el cual se afecta cuando el tamaño de la muestra es insuficiente o por la presencia de pocos eventos.
e) *Sesgo de publicación* el cual se estableció cuando existía una subestimación o sobreestimación sistemática del efecto, benéfico o perjudicial, debido a la publicación selectiva de estudios.

Los dominios evaluados se calificaron como no serio, serio y muy serio; excepto para el sesgo de publicación que se reportaba en la tabla GRADE en la casilla de otras consideraciones y calificado como fuertemente sospechado o no detectado.

5.2.5 Formulación de las recomendaciones

5.2.5.1 Metodología del panel de expertos

A partir de la metodología de consenso formal descrita en la *Guía Metodológica* y de acuerdo con los requerimientos particulares de esta Guía, se seleccionó la modalidad de Panel de Expertos para facilitar la discusión de la evidencia y de los ítems necesarios para la construcción de las recomendaciones. El Grupo Desarrollador organizó el desarrolló del panel de expertos en dos fases: I. Selección del panel de expertos y envío de volumen de evidencia y II. Realización de la reunión del panel de expertos.

5.2.5.1.1 Selección del panel de expertos

El coordinador temático y el líder metodológico seleccionaron los expertos clínicos que discutirían la evidencia encontrada para las preguntas de la guía y presentada por cada uno de los revisores expertos en metodología que habían sido asignados con antelación a cada una de las subguías.

La selección tuvo en cuenta los perfiles y áreas de trabajo de los diferentes expertos para proporcionar el balance necesario para no afectar el resultado de las votaciones.

Una vez seleccionados los expertos clínicos, les fue enviado -vía correo electrónico- el enlace a la página web del proyecto donde se encontraban los documentos *Resumen de evidencia* de cada una de las preguntas clínicas que contenían: las preguntas clínicas desarrolladas en la guía, la tabla con la estructura PICO, el resumen de las tablas de evidencia GRADE con sus referencias correspondientes y la metodología a emplear con el fin de que cada participante realizará el análisis del volumen de la

evidencia.

Los expertos clínicos recibieron un formulario con las preguntas que se desarrollarían en el panel y cada uno registró sus respuestas teniendo en cuenta: la experticia y el conocimiento especializado y revisado a través de los documentos presentados por el Grupo Desarrollador en el tema evaluado. Este concepto se registró a través de un sistema de encuestas electrónico creado especialmente para ello.

5.2.5.1.2 Reunión del Panel de Expertos para la elaboración de las recomendaciones

La reunión tuvo lugar el día 5 de noviembre de 2014 en el Hotel Tequendama, en la ciudad de Bogotá. Se sometieron a discusión los temas de detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento. Antes de dar inicio a la reunión, los expertos clínicos realizaron la declaración de conflicto de intereses la cual fue evaluada por el líder temático y el coordinador metodológico de acuerdo con las recomendaciones de la guía metodológica del Ministerio de Protección Social de Colombia.

El programa del Panel fue el siguiente:

1. Presentación del Panel por parte del Líder de la Guía.
2. Socialización de la metodología del Panel de expertos en su segunda fase por parte del coordinador de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cancerología.
3. Presentación de la evidencia con su calidad global correspondiente, para cada una de las preguntas clínicas incluidas en la guía.
4. Evaluación del balance clínico, barreras de implementación y uso de recursos (Costos).
5. Votación electrónica de los miembros del panel teniendo en cuenta los criterios evaluados anteriormente en el contexto local.
6. Presentación de los resultados obtenidos para cada pregunta y para cada uno de los criterios evaluados Balance clínico, uso de recursos, implementabilidad y valores y preferencia de pacientes.
7. Plenaria, en la que se hizo la presentación de la recomendación preliminar construida en conjunto con los expertos clínicos.

La votación de los expertos clínicos del GDG siguieron las recomendaciones de la Guía Metodológica. La votación fue confidencial y se realizó por medio de voto electrónico y los resultados fueron registrados en una base de datos creada exclusivamente para ello. En los casos en que no existiera acuerdo en la primera ronda, se retroalimentó al grupo de experto clínicos, quienes exponían sus acuerdos y desacuerdos y se procedió a una segunda ronda de votación.

La escala de votación utilizada fue de 1 a 5, siguiendo la metodología GRADE para cada una de los criterios evaluados (balance clínico, uso de recursos, implementabilidad y valores y preferencias de pacientes), los cuales se muestran en la Tabla 5-6.

Tabla 5-6. Escala de votación para los criterios evaluados durante el consenso

Criterio	1	2	3	4	5
Calidad de la Evidencia Valoración global de la evidencia	Alta	Moderada	Baja	Muy baja	-
Balance Clínico ¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables desde el punto de vista clínico?	No	Probablemente No	No lo sabe	Probablemente Si	Si
Barreras de Implementación ¿Es posible su implementación en nuestro medio de forma fácil y efectiva?	No	Probablemente No	No lo sabe	Probablemente Si	Si
Uso de Recursos ¿Qué balance tiene respecto al uso de recursos?	Alto Costo	Costo Moderado	Bajo Costo	Ahorro moderado	Ahorro Considerable

5.2.5.2 Graduación de la fuerza de la recomendación

Para la graduación de las recomendaciones se siguió la metodología GRADE sugerida por la *Guía Metodológica*. Se tuvieron en cuenta los criterios mostrados en la Tabla 5-7:

Tabla 5-7. Criterios que determinan la fuerza de una recomendación

Calidad de la evidencia
El resultado de la calidad de la evidencia fue obtenido a partir de la calificación de la evidencia por la metodología GRADE para cada uno de los desenlaces críticos e importantes. La calidad global de la evidencia se obtuvo al seleccionar la calificación más baja de los desenlaces críticos. Altas calidades en la evidencia aumentan la probabilidad de una recomendación fuerte.
Balance entre beneficios y riesgos
A mayor diferencia entre los efectos deseables e indeseables, mayor probabilidad de una recomendación fuerte. A menor beneficio neto y/o menor certeza sobre ese beneficio, mayor probabilidad de una recomendación débil.
Valores y preferencias de los pacientes asociados a la recomendación
La existencia de incertidumbre sobre los valores y preferencias o la variabilidad entre diferentes grupos de pacientes (por ejemplo, por diferencia de edades, contexto social, severidad de la enfermedad o pronóstico), podrían disminuir la fuerza de una recomendación.
Utilización de recursos asociada a las alternativas contempladas
Mientras más alto sea el costo de una intervención (o mayor utilización de recursos derivada de su implementación), menor probabilidad de una recomendación fuerte. Para las preguntas que incluían evaluación económica estas fueron consideradas en la graduación de la recomendación.

FUENTE: Adaptado de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. (1)

De acuerdo a la metodología GRADE las opciones para la graduación de la recomendación fueron fuerte o débil y la dirección en contra o a favor. En la Tabla 5-8, se muestra los niveles de la evidencia y grados de recomendaciones sugeridos por la metodología GRADE(68).

Tabla 5-8. Sistema GRADE para los niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	
Alto	Con investigaciones adicionales es muy poco probable que cambie la confianza de la estimación del efecto.
Moderado	Con investigaciones adicionales es probable que tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
Bajo	Con investigaciones adicionales es muy probable que tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
Muy bajo	Cualquier estimación del efecto es incierta.

Grados de recomendación	
Fuerza	**Significado**
Fuerte a favor	Los beneficios deseables de la intervención claramente sobrepasan los efectos indeseables. **SE RECOMIENDA HACERLO**
Débil a favor	Los beneficios de la intervención probablemente sobrepasan los efectos indeseables. **SE SUGIERE HACERLO.**
Débil en contra	Los beneficios de la intervención probablemente sobrepasan los beneficios. **SE SUGIERE NO HACERLO.**
Fuerte en contra	Los efectos indeseables claramente sobrepasan los beneficios de la intervención. **SE RECOMIENDA NO HACERLO.**
Punto de buena práctica clínica	Practica recomendada, basada en la experiencia clínica de los integrantes del Grupo Desarrollador.

FUENTE: Adaptado de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (19).

Para la redacción de las recomendaciones se tuvieron en cuenta los términos sugeridos por GRADE:
Para recomendaciones fuertes: “Se recomienda…”
Para recomendaciones débiles: “Se sugiere…”

Cada una de las recomendaciones generadas para las preguntas PICO y los puntos de buena práctica fueron incorporadas en los capítulos correspondientes.

5.2.5.3 Participación de pacientes y cuidadores

Garantizar la participación de los pacientes y cuidadores a lo largo del proceso de construcción de la Guía fue el objetivo primordial de este componente. En primer lugar, se propuso describir la perspectiva de los pacientes con linfoma acerca de su experiencia de enfermedad y su percepción en relación con los procesos asistenciales. Esta meta se logró por medio de un estudio cualitativo transversal, que tuvo en cuenta las necesidades de información durante el proceso de esta Guía: desde el diagnóstico hasta el tratamiento.

El proceso de desarrollo del estudio buscó participantes a partir del constructo teórico *tipo de patología*, considerando el muestreo teórico como medio para incluir una amplia gama de perfiles de pacientes y lograr así mayor representatividad. Se recolectó la información referente al tema

Con la finalidad de identificar la percepción de los pacientes y cuidadores se realizaron un estudio descriptivo cualitativo que permitió conocer la perspectiva de pacientes y cuidadores en cuanto al contenido de la Guía dirigida a pacientes con leucemias linfoide y mieloide, teniendo como contexto sus necesidades de información durante el proceso de diagnóstico hasta el tratamiento del cáncer, toda la información obtenida se tuvo en cuenta para la elaboración de la Guía de Pacientes. La participación de los pacientes y cuidadores en cada una de las etapas de desarrollo de la guía fue consignada en la Herramienta 16.

5.3 Fase de evaluación y validación de la guía

Comprendiendo que el proceso de evaluación externa y validación son pasos fundamentales para la validez, legitimidad, confiabilidad e implementación de la GPC. El GDG realizó actividades continuas que permitiera la inclusión de opiniones de los diferentes actores y tomadores de decisiones que pudieran contribuir en desarrollo de la guía de linfoma Hodgkin y No Hodgkin, por ende, en la atención integral de los pacientes con esta patología. Los diferentes actores de Asociaciones científicas, Asociaciones de pacientes, comunidad universitaria y académica participaron en el proceso de revisión externa a través de las siguientes actividades:

1. Socialización del alcance, objetivos y preguntas clínicas contenidas en la guía.
2. Participación y/o votación en el consenso nacional de expertos.
3. Socialización de las versiones de la guía de linfoma Hodgkin y No Hodgkin.

Estos procesos proporcionaron a los actores y tomadores de decisiones revisar y comentar el contenido de la guía en los diferentes pasos de desarrollo.

Se utilizó la Herramienta 15 Matriz de agregación y calificación de opiniones por el GDG para consignar las opiniones y respuestas dadas a los participantes de la socialización de las versiones de la guía de linfoma Hodgkin y No Hodgkin.

Una vez realizados los ajustes sugeridos durante el proceso de socialización de la guía completa, esta fue enviada para revisión por parte de los expertos internacionales en elaboración de Guías de Práctica Clínica y Evaluaciones Económicas. La aprobación de las versiones finales de los productos fue realizada por el Comité de Verificación conformado por el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – COLCIENCIAS- y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS-.

5.4 Actualización de la guía

La actualización de la presente guía debe ser realizada en el año 2020 de acuerdo a los parámetros establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de la misma o según metodología sugerida por el ente gestor. La versión completa de esta guía proveerá los soportes metodológicos para su actualización, tales como las estrategias de búsqueda y las tablas de evidencia.

Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía. Se recomienda invitar nuevamente a profesionales de la salud expertos en el área clínica, salud pública, implementación y evaluación económica, así como pacientes, representantes de las asociaciones y fundaciones de pacientes.

6. Preguntas, evidencia y recomendaciones

6.1Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG)

6.1.1 Diagnóstico y estadificación del LBDCG

Tópico 1. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma B difuso de células grandes.

El Linfoma B Difuso de célula grande (LBDCG) es el tipo más común de linfoma No Hodgkin y representa entre el 35% y el 40% del todos los casos. Aunque se han producido mejorías importantes en el pronóstico de los pacientes con esta condición, solamente entre 50% y el 65% de los pacientes se mantiene libre de enfermedad a largo plazo y un grupo significativo de pacientes requiere tratamiento de rescate (69). La manifestación clínica más frecuente entre los pacientes con LBDCG es la identificación de adenopatías indolentes de crecimiento progresivo. Al momento de la presentación inicial una cuarta parte de los pacientes se encuentra en estadio temprano y el resto en estado avanzado. Las adenopatías pueden hacerse confluentes y producir compresión sobre estructuras vecinas con manifestaciones secundarias (22).

La presencia de síntomas B es variable, pero en general entre el 50% a 60% de los pacientes manifiestan fiebre, diaforesis nocturna o pérdida de peso de más del 10% del peso corporal al momento del diagnóstico y en ocasiones se presenta antes de que la presencia de adenopatías sea evidente. El LBDCG es muy heterogéneo en cuanto a su presentación clínica y puede producir compromiso extranodal de manera frecuente o de forma primaria (70). El tracto digestivo es el sitio de localización extranodal más frecuente, pero también se puede presentar compromiso en piel, mama, testículo, sistema nervioso central y en localización epidural, cada uno de los cuales tiene manifestaciones clínicas particulares. La infección por VIH incrementa de manera muy significativa el riesgo de desarrollar linfoma, en particular los de tipo agresivo como el LBDCG; por ello es necesario realizar estudios para descartar la existencia de infección viral en todos los pacientes con esta sospecha diagnostica ya que el tratamiento de la población con infección retroviral requiere una aproximación distinta y no esta incluida en esta GPC (71–73). El pronóstico de los pacientes con LBDCG es variable y depende de varios factores. Uno de los más discriminantes es el cálculo del índice pronostico internacional (IPI), que incluye el estadio al momento de la presentación; los niveles séricos de deshidrogenasa láctica; el estado funcional, la edad y el número de sitios extra-nodales comprometidos. Estos criterios permiten dividir a los pacientes en diferentes grupos pronósticos con tiempos de supervivencia global y libre de evento diferentes (74,75), siendo la información obtenida luego de la realización de los procedimientos de estadificación y tomando en cuenta los hallazgos clínicos.
Es fundamental realizar una historia clínica y examen físico exhaustivos, ya que la diferenciación de la presentación extranodal primaria del compromiso secundario de órganos como manifestación de un estadio más avanzado de la enfermedad tiene importancia pronostica.

Una adecuada historia clínica y examen físico, sumado a una muestra apropiada interpretada por un patólogo experto garantiza un diagnóstico correcto y permite ofrecer un tratamiento adecuado.

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	• *Se debe sospechar Linfoma B difuso de célula grande en pacientes con adenopatías de crecimiento progresivo asociadas o no a la presencia de síntomas B.* • *Los síntomas derivados del compromiso medular están dados por la presencia de anemia, trombocitopenia o neutropenia, con manifestaciones clínicas de astenia, palidez, sangrado o fiebre.* • *Se recomienda realizar una historia clínica y examen físico completos registrando los hallazgos de cada área nodal o el compromiso de cualquier sitio extranodal.* • *Se recomienda realizar biopsia en todos los casos antes de iniciar cualquier tipo de intervención terapéutica específica.*

Tópico 2. Procedimientos necesarios para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma B difuso de células grandes.

El linfoma difuso de células B grandes es una neoplasia linfoide agresiva que si no es tratada lleva rápidamente a la muerte; pero es potencialmente curable, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno. Para el diagnostico se requiere de la actuación de un grupo multidisciplinario constituido por el medico hematólogo o hemato-oncólogo, encargado de la elaboración de historia clínica completa y de la realización del examen físico enfocado en la identificación de síntomas B y la búsqueda de adenomegalias y de hepato-esplenomegalia; médicos radiólogos (encargados de la evaluación de los estudios imagenológicos y de toma de muestras guiadas por imágenes), cirujanos y patólogos.

A todo paciente con sospecha de linfoma en general, se le deben realizar estudios iniciales previo al inicio de cualquier forma de terapia como son: cuadro hemático completo; niveles de lactato deshidrogenasa (LDH); evaluación de la función renal (depuración de creatinina o filtración glomerular); evaluación de la función hepática (bilirrubinas y transaminasas) y pruebas serológicas para descartar infección por el virus de la hepatitis C, hepatitis B y prueba de Elisa para VIH.
Deben así mismo realizarse tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis para determinar la extensión del compromiso ganglionar y otros estudios en casos específicos de acuerdo a las recomendaciones de esta guía (69).

El diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes puede ser sospechado con la sola valoración morfológica de la biopsia ganglionar a partir de una muestra obtenida por una adecuada técnica (siendo en general apropiadas las muestras a partir de biopsias escisionales o con aguja gruesa), con las tinciones convencionales de hematoxilina-eosina, pero es indispensable confirmar el diagnóstico con el inmunofenotipo determinado por métodos de inmunohistoquímica.

Las células neoplásicas expresan CD45 y marcadores de células B como CD20, CD22, CD79a y PAX5, alrededor del 50% de los casos expresan la proteína BcL2 (22); la expresión de los marcadores CD10, BcL6 y MUM1 es variable, está descrita la expresión de CD10 en 20 a 40% de los casos(76), de BcL6 en aproximadamente 60% de los casos y de MUM1 en 35 a 65% (22)

Existe una clasificación inmunofenotípica del LBDCG utilizando los marcadores CD10, BcL6, MUM1 la cual divide los tumores en aquellos originados en células de tipo centrogerminal y no centrogerminal (77). Los casos con expresión de CD10 en más del 30% de las células y casos BcL6 positivos / MUM1 negativos son clasificados como de tipo centrogerminal; los casos restantes se clasifican como de tipo no centrogerminal. El índice de proliferación celular medido con el marcador Ki67 es alto, usualmente mayor del 40% y menor de 80% aunque en algunos casos puede alcanzar 90 a 100% (22).

Existen múltiples alteraciones citogenéticas descritas en pacientes con LBDCG. Más del 30% de los casos presentan anormalidades en la región 3q27 del gen *BCL6*, siendo las translocaciónes las anormalidades más frecuentes. La translocación del gen *BCL2* ocurre en 20 a 30% de los casos y los rearreglos de *MYC* en menos de 10% de los casos y pueden tener implicaciones pronosticas al identificar un grupo de pacientes con una menor supervivencia (78–81).

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	• *Es necesario en lo posible obtener una muestra de tejido mediante biopsia escisional con el fin de garantizar la adecuada definición de la arquitectura tumoral y la definición del grado citológico. En casos en que este tipo de biopsia no sea posible, una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes puede ser adecuada. En ningún caso el diagnóstico definitivo debe basarse en una biopsia por aspiración con aguja fina.* • *Es indispensable la realización de estudios de inmunohistoquímica para hacer el diagnóstico definitivo.* • *La realización de pruebas de citogenética molecular en tejido tumoral fresco puede ser de utilidad en algunos casos seleccionados.*

Tópico 3. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes.

Una vez se ha establecido el diagnóstico de LBDCG, es necesario definir el estadio de la enfermedad. Históricamente, el sistema de estadificación utilizado para el LBDCG era el propuesto en la conferencia de Ann Arbor en 1971 con las modificaciones de la reunión de Cotswolds, el cuál fue descrito de manera original para la estadificación de pacientes con Linfoma Hodgkin (Tabla. 6-1) (82). Este sistema ha sido modificado de manera reciente, a la luz de la incorporación de tecnologías como la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) a la práctica clínica rutinaria, las cuales detectan con una mayor sensibilidad y especificidad áreas nodales comprometidas por la enfermedad (Tabla. 6-2) (83).

El sistema de estadificación de Ann Arbor considera el número de sitios nodales comprometidos y su relación con el diafragma; la presencia o no de síntomas B (fiebre por al menos 3 días consecutivos dada por temperatura mayor a 38,3 grados Cº de forma aislada o mayor a 37,8 grados Cº de forma sostenida por más de 2 horas; diaforesis nocturna; pérdida de peso inexplicable por otra causa mayor a 10% de peso corporal total durante los 6 meses previos al diagnóstico) y la presencia de enfermedad extra-nodal incluida la médula ósea. Esto permite clasificar los pacientes en cuatro estadios diferentes, cada uno identificado como A o B dependiendo de la presencia o no de los síntomas mencionados. En la modificación realizada en el sistema de estadificación de Lugano (83), se sugiere que los sufijos A o B sean reservados únicamente para pacientes con Linfoma Hodgkin; que se elimine el sufijo X para referirse a la presencia de una enfermedad bultosa mayor de 10 cm y en cambio se registre el diámetro de la mayor lesión tumoral y que en las histologías que sean ávidas por la fluorodeoxiglucosa (FGD), se realice PET/CT para la estadificación.

Para realizar una estadificación adecuada debe realizarse una historia clínica y examen físico completos que incluyan la evaluación de todas las áreas nodales, consignando en la historia la ubicación y el tamaño de las adenomegalias detectadas; inspección del anillo de Waldeyer; evaluación de la presencia o ausencia de hepato-esplenomegalia o de otras masas abdominal; inspección de la piel y examen neurológico. La presencia o ausencia de síntomas B es de gran importancia, así mismo como la presencia de otros síntomas que pueden sugerir compromiso de sitios específicos.

El establecimiento del pronóstico toma en cuenta variables que se identifican al momento de la presentación inicial como la edad, el estadio, el estado funcional, los valores de deshidrogenasa láctica (DHL) y la presencia de enfermedad extranodal. Estas variables se han incluido en el Índice Pronostico Internacional (IPI) el cual se debe calcular en todos los casos (Tabla. 6-3) (74,75,84).
Se recomienda adicionalmente realizar estudios para descartar infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y por virus de la hepatitis C y hepatitis B.

Dado que el compromiso de la médula ósea define un cambio en el estadio de la enfermedad, se debe realizar un aspirado de médula ósea y biopsia con respectivos estudios de citometría de flujo e inmunohistoquímica en todos los casos.

Tabla 6-1. Sistema de estadificación de Ann Arbor con la modificación de Costwolds

Ítem	Estadio	Descripción
I	Estadio I	Compromiso en una sola región ganglionar o un solo sitio extra-linfático localizado
II	Estadio II	Compromiso en dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma
III	Recuento de plaquetas	Compromiso en regiones ganglionares a ambos lados del diafragma
IV	Estadio IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extra-nodales con o sin compromiso de ganglios linfáticos. Infiltración localizada de un órgano o sitio extra-linfático con compromiso de regiones ganglionares no regionales al mismo.
A	**	Sin síntomas sistémicos
B	**	Sin síntomas sistémicos
X	**	Enfermedad voluminosa. Ganglio >10cm en el diámetro máximo o tumor mediastinal > de una tercera parte del diámetro interno del tórax en la radiografía, medido entre T5 / T6. La afección de hígado y/o MO se consideran estadio IV.

Tabla 6-2. Clasificación de Lugano (83).

Estadio		Afectación	Afectación extra-nodal
Limitado	I	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Una sola lesión extra-nodal
	II	Dos o más grupos nodales, del mismo lado del diafragma	Estadios ganglionares I y II con compromiso contiguo extra-nodal limitado
II bulky		El estadio II con la enfermedad más “voluminosa o bultosa”	No aplica
Avanzado	III	Ganglios a ambos lados del diafragma; ganglios sobre el diafragma más compromiso esplénico	No aplica
	IV	Compromiso extra-linfático no contiguo	No aplica

Modificado de Cheson, B. D. *et al.* (2014).

Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejido nodal. El sufijo E se asignará de acuerdo a los criterios de la columna de afectación extra-nodal. El sufijo X para el compromiso "bultoso" no es indispensable, e recomienda consignar el mayor diámetro de la lesión dominante.

Tabla 6-3. Índice pronóstico internacional para linfoma (85)**.**

IPI		aa-IPI	
Grupo Riesgo	**Factores IPI**	**Grupo Riesgo**	**Factores IPI**
Bajo	0 o 1	Bajo	0
Intermedio Bajo	2	Intermedio Bajo	1
Intermedio Alto	3	Intermedio Alto	2
Alto	4 o 5	Alto	3

Factores IPI

- Enfermedad estadio III/IV
- Deshidrogenasa Láctica Elevada
- ECOG estado funcional ≥ 2
- Mayores de 60 años de edad (no usar aa-IPI)
- Enfermedad Extranodal > 1 sitio (no usar aa-IPI)

Modificado de: A predictive model for Aggresive Non-Hodgkin s lymphoma. (1993).

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	• *Deben elaborarse una historia clínica y un examen físico completos.* • *Deben realizarse pruebas de laboratorio que incluyan como mínimo la medición de lactato deshidrogenasa (LDH); ácido úrico, beta 2 microglobulina, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albúmina; depuración de creatinina; serologías infecciosas para descartar presencia de infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis C y hepatitis B.* • *Debe realizarse aspirado y biopsia de médula ósea en todos los casos.* • *Debe realizarse tomografía axial computada de cuello, tórax, abdomen y pelvis o resonancia magnética nuclear en casos en que la TAC no sea posible. Las recomendaciones sobre la realización de PET-CT se indican en la pregunta correspondiente.* • *Todos los pacientes deberán ser clasificados según el índice pronóstico internacional IPI.*

6.1.2 Tratamiento del LBDCG

Pregunta 1. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes en estadio I	Rituximab Quimioterapia combinada Radioterapia de campo comprometido	Quimioterapia CHOP	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes en estadio avanzado	Quimioterapia + Rituximab	Quimioterapia CHOP	

Introducción

El Linfoma B Difuso de Célula grande (LBDCG) es el tipo de neoplasia linfoide más frecuente con una incidencia estimada de 15 a 20/100.000 habitantes en Estados Unidos y en Europa (69). Actualmente se reconoce que el LBDCG es una enfermedad heterogénea, con diferentes presentaciones clínicas e histológicas que adicionalmente se relacionan con diferencias a nivel molecular y variaciones en el pronóstico. La introducción del rituximab ha derivado en una mejoría en las tasas de respuesta y supervivencia global y actualmente es considerado parte del tratamiento estándar. Sin embargo, los estudios han sido realizados incluyendo pacientes de diferentes grupos de edad y riesgo. Para poder dar una recomendación respecto a cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de LBDCG se realizó una búsqueda de la mejor evidencia disponible que se presenta a continuación.

Resumen de la evidencia

La búsqueda identificó 11 estudios aleatorizados controlados que incluían la población de interés. Para efectos del análisis el grupo elaborador consideró la existencia de dos grupos de pacientes: pacientes mayores y menores de 60 años de edad.
La evidencia se presenta de acuerdo al grupo de pacientes incluidos en los estudios.

Escenario 1: Pacientes mayores de 60 años

Coiffier et al. (2002) (86), publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado el cuál incluyó pacientes entre 60 y 80 años de edad con diagnóstico de LBDCG previamente no tratado en estadios II a IV y que tuvieran un estado funcional de 0 a 2 de acuerdo a la escala del ECOG. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 8 ciclos de quimioterapia CHOP o el mismo esquema con adición de rituximab 375 mg/m^2 el día 1 de cada ciclo (R-CHOP), administrados cada 21 días. El 60% y 61% de los pacientes del grupo de R-CHOP y CHOP respectivamente tenían un IPI ajustado para la edad (aaIPI) mayor a 2 al momento del diagnóstico. Una respuesta completa (CR) o completa no confirmada (uCR) se logró en 76% de los pacientes del grupo de R-CHOP y 63% de los de CHOP (p=0.005). Con un seguimiento de 24 meses se registraron 86 eventos en el grupo de R-CHOP y 120 en CHOP (43 y 61%). La EFS fue significativamente mayor en R-CHOP contra CHOP (p (log rank) < 0.001), siendo la mediana de tiempo al evento de 13 meses en el grupo asignado a CHOP y no alcanzada en el grupo de R-CHOP. Los autores concluyen que la adición de rituximab a la quimioterapia CHOP mejora las tasas de remisión, la supervivencia global; la supervivencia libre de evento y disminuye la tasa de falla del tratamiento o recaída.

Una publicación posterior, realizada en el año 2010 (87)-(88), con una mediana de seguimiento de 10 años encontró que la mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 1.2 años (IC 95% 0.9 a 1.8) en el grupo de CHOP y de 4.8 años (IC 95% 2.7 a 7.6) en el grupo de R-CHOP (p=<0.0001). La mediana de supervivencia fue de 3.5 años (95% CI: 2.2-5.5) en el brazo de CHOP y de 8.4 años (95% CI: 5.4-no alcanzado) en el brazo de R-CHOP (P< .0001), demostrando que el beneficio de la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia CHOP se mantiene en el tiempo.
Habermann et al. (2006) (89), realizaron un ensayo clínico que tuvo como objetivo comparar de manera prospectiva la supervivencia libre de falla (FFS) en pacientes mayores con LBDCG asignados aleatoriamente a tratamiento CHOP o R-CHOP con una segunda aleatorización en aquellos que respondieran a mantenimiento con rituximab u observación. Las tasas de respuesta antes de la segunda aleatorización fueron similares para R-CHOP (77% CR/PR, 13% enfermedad estable,1% progresión, y 9% no evaluable) y CHOP (76% CR/PR, 15% enfermedad estable, 3% progresión y 6% no evaluable; (P=0.92)). La mediana de seguimiento fue de 3.5 años. La FFS estimada a 3 años fue de 53% para R-CHOP y 46% para CHOP (p=0.04).

El mantenimiento prolongó la FFS luego del tratamiento con CHOP, pero no de R-CHOP, siendo la FFS para R-CHOP 77%; R-CHOP + Mantenimiento 79%; CHOP + Mantenimiento 74% y CHOP 45%. Los autores concluyen que la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia durante la inducción o el mantenimiento prolonga la FFS lo cual es consistente con efecto aditivo del rituximab al tratamiento.
El estudio de Aviles et al. (90), tenía como objetivo evaluar si la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia se relacionaba con mejores desenlaces en pacientes ancianos con LBDCG de riesgo alto o intermedio alto de acuerdo al índice pronóstico internacional (IPI). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un régimen CEOP escalado o al mismo régimen con adición de rituximab. De los pacientes incluidos, 77 lograron respuesta completa (74%) en el brazo de CEOP y 79 casos (78%) en el brazo de R-CEOP (p=0.87). Con una mediana de seguimiento de 58,6 meses (rango, 24-84), la

recaída se observó en 18 (23%) y 20 casos (25%) de los pacientes en el grupo CEOP y R-CEOP (p 0,2). La EFS actuarial a 5 años fue 77% y 75% y la supervivencia global a 5 años de 82% y 81% en los brazos de CEOP y R-CEOP respectivamente, sin encontrar diferencias significativas (EFS p=0.66; OS p=0.73). Este estudio fue diseñado inicialmente para observar una diferencia del 15% en la EFS y OS, pero cuando se realizó un análisis en el año 2003, se encontró que se requería una muestra de más de 1000 pacientes y el estudio fue cerrado de manera temprana.

En el año 2008, Pfreundschuh et al. (91), presentaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado comparando seis versus ocho ciclos de CHOP administrado cada 2 semanas (CHOP-14) con o sin rituximab en pacientes ancianos con linfoma de células B agresivo CD20+ (RICOVER-60). Los pacientes fueron asignados a tratamiento con quimioterapia CHOP en dosis convencionales cada 2 semanas (CHOP-14), administrado por 6 o por 8 ciclos, con o sin rituximab el cual fue administrado en dosis de 375 mg/m^2 cada dos semanas por 8 dosis en los pacientes asignados al mismo, quedando entonces conformados 4 grupos de tratamiento: CHOP-14 x 6; CHOP-14 x 8; R-CHOP-14 x 6; R-CHOP-14 x 8. El objetivo primario del estudio fue la EFS a 3 años. En total, lograron respuesta completa con el tratamiento el 68%; 72%, 78%, y 76% de los pacientes asignados a tratamiento CHOP-14 x 6; CHOP-14 x 8; R-CHOP-14 x 6; y R-CHOP-14 x 8 respectivamente, siendo significativa la diferencia comparado con CHOP 14 X 6 para el grupo de R-CHOP-14 x 6 (p=0.0069) y R-CHOP-14 X 8 (0.032).
La supervivencia libre de evento a 3 años fue de 47,2% después de 6 ciclos de CHOP-14 (IC95% 41,2–53,3); 53,0% (47,0–59,1) después de 8 ciclos de CHOP-14; 66,5% (60,9–72,0) después de 6 ciclos de R-CHOP-14 y 63,1% (57,4–68,8) después de 8 ciclos de R-CHOP 14, siendo la supervivencia global a 3 años de 67,7% (62,0–73,5); 66,0% (60,1–71,9); 78,1% (73,2–83,0) y 72,5% (67,1–77,9) para los mismos grupos. Comparado con CHOP-14 X 6, la supervivencia global mejoró de forma estadísticamente significativa únicamente después de 6 ciclos de R-CHOP-14 (p=0,0181).

En un análisis multivariado se encontró que el tratamiento con R-CHOP 14 X 6 ciclos se relacionaba con un menor riesgo de muerte (RR 0,63 [0,46–0,85] p=0.0031). Los autores concluyen que el tratamiento con 6 ciclos de quimioterapia R-CHOP 14 mejora significativamente la supervivencia libre de evento, libre y progresión y global con respecto a 6 ciclos de tratamiento CHOP-14.

En el año 2013, Delarue y cols. (92) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado el cuál comparó un esquema de R-CHOP de dosis densa contra tratamiento R-CHOP estándar en pacientes ancianos con LBDCG (Estudio LNH03-6B). Los pacientes elegibles fueron objeto de dos aleatorizaciones: la primera a R-CHOP 14 o R-CHOP 21 y la segunda a manejo convencional de la anemia asociada a la quimioterapia o a darbopoetin alfa profiláctico. Fueron incluidos 602 pacientes de los cuales 304 fueron asignados a R-CHOP-14 y 298 a RCHOP-21. Una CR o uCR al final del tratamiento se logró en 216 (71%) pacientes en el grupo de R-CHOP14 y 220 (74%) en el grupo de R-CHOP21, siendo la respuesta global de 87% y 86% respectivamente (p=0.6214). Con una mediana de seguimiento de 56 meses, el 47% de los pacientes asignado a cada grupo había presentado un evento de los cuales las dos terceras partes fueron progresión o recaída. La EFS a 3 años fue similar entre RCHOP14 y RCHOP21 (56% [95% CI 50–62] vs 60% [55–66]; hazard ratio 1·04, 95% CI 0·82–1·31; p=0·7614), con una mediana de supervivencia libre evento de 68.6 meses (95% CI 41,7 en el grupo

R-CHOP14, y 53,6 (45,6) en el grupo R-CHOP21. No se encontraron diferencias en la PFS estimada a 5 años, siendo de 53% (95% CI 47–59) and 49% (43–56), para R-CHOP14 y R-CHOP21 respectivamente. Los autores concluyen que en el grupo de pacientes ancianos con LBDCG previamente no tratado y con por lo menos un punto en el aaIPI, el tratamiento con un esquema de quimioterapia de dosis densa con R-CHOP cada 2 semanas, no mejora la eficacia comparado con el esquema estándar cada 3 semanas.

Escenario 2: Pacientes menores de 60 años

En el año 2012, Schimtz et al. (93), publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado (Estudio DSHNHL 2002-1), el cual comparaba los resultados del tratamiento en pacientes menores de 60 años con diagnóstico de LBDCG con un esquema de quimioterapia convencional contra un esquema con quimioterapia de alta dosis soportado con trasplante de células progenitoras de sangre periférica en cada ciclo. El objetivo primario fue la EFS. Fueron incluidos 306 pacientes de los cuales 31 recibieron tratamiento sin rituximab. Cerca del 80% de los pacientes tenían diagnóstico de LBDCG. Luego de una mediana de seguimiento de 42 meses, la supervivencia libre de evento a 3 años fue estimada en 69,5% (IC95% 61,3–77,7) en el grupo R-CHOEP-14 y 61,4% (52,8–70,0) en el grupo R-MegaCHOEP (p=0,14; HR 1,3, IC95% 0,9–2,0). A 3 años la supervivencia libre de progresión fue de 73,7% (IC95% 65,9–81,5) en el grupo R-CHOEP-14 y 69,8% (61,6–78,0) en el grupo R-MegaCHOEP (p=0,4) y la supervivencia global de 84,6% (IC95% 78,3–90,9) y 77,0% (69,6–84.4) (p=0,08), respectivamente. Los pacientes con un aaIPI de 2 tuvieron una mejor EFS si fueron tratados con R-CHOEP-14 (75,5% (IC95% 65,5–84,5)) que con R-MegaCHOEP-14 (63,5% (53,5–73,5)). El evento adverso grado 3 o 4 más importante fue la infección que ocurrió en 96 (75,0%) de 128 pacientes tratados con R-MegaCHOEP y en 40 (31,3%) de 128 pacientes tratados con R-CHOEP-14. Los autores concluyen que el tratamiento con quimioterapia R-CHOEP-14 es asociado con altas tasas de remisión y una mejor EFS, PFS y OS en pacientes jóvenes de 18 a 60 años con linfoma B agresivo CD20+ y que la intensificación con un esquema R-MegaCHOEP no es mejor en términos de eficacia y se asocia con una mayor toxicidad.

El estudio de Pfreundschuh y et al. (94) (*MabThera International Trial* (MInT) fue un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico controlado el cual tenía como objetivo establecer cuál era el beneficio de la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia en pacientes jóvenes con LBDCG de buen pronóstico. Fueron incluidos pacientes de 18 a 60 años con diagnóstico de LBDCG CD20+ previamente no tratado, en estadio II a IV o estadio I con enfermedad bultosa y que tuvieran o ningún factor de riesgo o máximo 1 de acuerdo al aaIPI.

Los regímenes de tratamiento utilizados fueron CHOP-21; CHOEP-21; MACOP-B y PmiTCEBO. La EFS a 6 años fue de 55,8% (IC 95% 50,4–60,9; 166 eventos) para los pacientes asignados al grupo de quimioterapia sola y 74,3% (69,3–78,6; 98 eventos) para del grupo Quimioterapia + Rituximab (Diferencia de 18,5%. (11,5–25,4); log-rank p<0·0001).
La supervivencia libre de progresión a 6 años fue significativamente inferior para el grupo de quimioterapia sola (63,9%, IC 95% 58,4–68,9) que para el grupo R-Quimioterapia. (80,2%, 75,4–84,1) (Diferencia de 16,3%, (9,5–23,0); log-rank p<0·0001). El tratamiento con R-Quimioterapia se relacionó

con un menor número de recaídas con respecto al grupo de solo quimioterapia (43 y 34 respectivamente); una mejor supervivencia libre de recaída a 72 meses (86,1% [81,0–89,9 contra 80,0% [IC 95% 73,7–85,0], diferencia de 6,1% [1,1–13,2]; log-rank p=0·046.) y una mejor supervivencia global (73 muertes en grupo CHOP, 40 en grupo R-CHOP. [OS a 6 años CHOP 90,1% [IC 95% 86,4–92,9] contra R-CHOP 80,0% [75,3–83,9], diferencia de 10,1% [4,8–15,4], log-rank p=0·0004).

En el año 2011, Recher et al. (95) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado fase 3, utilizando un esquema de quimioterapia intensificada ACVBP con rituximab versus CHOP estándar más rituximab en pacientes con LBDCG (Estudio LNH03-2B). Fueron incluidos pacientes de 18 a 59 años de edad con LBDCG previamente no tratado y que tuvieran por lo menos un factor pronóstico adverso de acuerdo al aaIPI. Fueron incluidos en total 380 pacientes de los cuales 196 fueron asignados a R-ACVBP y 183 a R-CHOP. La tasa de respuesta global fue de 90% en el grupo de R-ACVBP y 87% en el grupo de R-CHOP (p=0·47). Una CR o uCR se logró en 162 pacientes (83%) del grupo de R-ACVBP y 146 (80%) del grupo de R-CHOP (p=0·46). La EFS fue significativamente más larga en los pacientes tratados con R-ACVBP que en aquellos tratados con R-CHOP (p=0·0035). La supervivencia libre de progresión (PFS) fue significativamente más larga en el grupo R-ACVBP que en el grupo de R-CHOP. A 3 años la PFS fue de 87% (81–91) con R-ACVBP y 73% (66–79) con R-CHOP (p=0·0015). La supervivencia global estimada a 3 años fue de 92% (87–95) en el grupo de R-ACVBP y 84% (77–89) en el grupo de R-CHOP, alcanzando valores estadísticamente significativos (p=0·0071). Los pacientes que recibieron quimioterapia R-ACVBP tuvieron una mayor incidencia de anemia, trombocitopenia, neutropenia y neutropenia febril la cual fue adicionalmente grado 3 o 4 de manera más frecuente que los pacientes del grupo de R-CHOP. De igual forma las infecciones registradas durante los periodos de neutropenia fueron más comunes en el grupo de R-ACVP. Los autores concluyen que en los pacientes de 18 a 59 años con LBDCG con un IPI intermedio-bajo, el tratamiento con un esquema intensificado de inmunoquimioterapia R-ACVBP mejora significativamente la supervivencia con un incremento importante pero manejable de la toxicidad.

El estudio de Cunningham et al. (96) publicado en el año 2013, incluyó pacientes con LBDCG previamente no tratado. Fueron elegibles pacientes de 18 años o más con diagnóstico confirmado de LBDCG es estadio IB a IV o estadio IA con enfermedad bultosa definida como la presencia de una masa mayor a 10 cm de diámetro, con un buen estado funcional y con una adecuada función hepática, renal, cardíaca y hematológica. El objetivo primario fue la supervivencia global. Entre marzo de 2005 y noviembre de 2008 fueron reclutados 1080 pacientes de los cuales 540 fueron asignados a cada grupo. La tasa de respuesta global fue de 88% y 91% en el grupo de R-CHOP-21 y R-CHOP-14 respectivamente, siendo la tasa de CR o uCR de 63% y 58% respectivamente (p=0.830).

Al momento del análisis, la mediana de seguimiento fue de 46 meses (IQR 35–57). A dos años la PFS fue de 74·8% (95% CI 71·0–78·4) en el grupo de R-CHOP-21 y 75·4% (71·8–79·1) en el grupo de R-CHOP-14 y la supervivencia global fue de 80·8% (77·5–84·2) en el grupo de R-CHOP-21 y 82·7% (79·5–85·9) en el grupo de R-CHOP-14. Los autores concluyen que, aunque el R-CHOP-14 es eficaz en pacientes con LBDCG previamente no tratado, el mismo no es superior al R-CHOP-21. Mediante un

análisis multivariado, no fue posible identificar ningún subgrupo de pacientes que tuviera beneficio del régimen intensificado.

En el año 2013 Ketterer et al. (97) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado comparó el tratamiento con ACVBP contra R-ACVBP en pacientes con LBDCG localizado y de bajo riesgo (LNH03-1B). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con quimioterapia ACVBP por tres ciclos como inducción, seguido de una fase de consolidación especificada en el protocolo. En el grupo asignado a R-ACVBP los pacientes recibieron tratamiento con rituximab 375 mg/m2 en los días 1, 15, 9 y 43 de cada régimen. No se permitió el uso de radioterapia. De los pacientes incluidos, 112 fueron asignados ACVBP y 110 a R-ACVBP. La CR o uCR se logró en 94% y 97% de los pacientes del grupo de ACVBP y R-ACVBP respectivamente. En total, se observaron 28 eventos, 19 en el grupo ACVBP (17% de los pacientes) y 9 en el grupo R-ACVBP (8% de los pacientes).

La EFS a 3 años fue de 82% (95% CI: 73% a 88%) en el grupo ACVBP y 93% (95% CI: 87% a 97%) (P = 0.0487; HR 0.46). La progresión en el sitio inicial fue observada en 15 de 17 pacientes 88% que recayeron en el grupo ACVBP y 4 de 6 pacientes 67% que tuvieron recaída en grupo R-ACVBP. La supervivencia libre de progresión fue significativamente diferente entre los grupos (P = 0.0205; HR 0.37) con una estimación a 3 años de 83% (95% CI: 74% a 89%) en el grupo ACVBP y 95% (95% CI: 89% a 98%) en el grupo de R-ACVBP. Los autores concluyen que en pacientes jóvenes con LBDCG localizado y de bajo riesgo, el tratamiento con quimioterapia R-ACVBP es superior a ACVBP.

De la evidencia a la recomendación

El panel consideró que con la evidencia presentada y de acuerdo al impacto en los desenlaces explorados, principalmente en la supervivencia global y libre de evento, se debe recomendar el uso de quimioterapia e R-CHOP-21 por 8 ciclos en los pacientes mayores de 60 años con LBDCG previamente no tratado. En pacientes menores de 60 años con LBDCG se debe recomendar el uso de rituximab combinado con quimioterapia basada en antraciclinas (CHOP o CHOP-LIKE). No se recomienda el uso de R-CHOP-14 al tener una mayor toxicidad y resultados similares en los desenlaces de interés. Se resaltó que los pacientes menores de 60 años con DLBCL e IPI de 2 o más tienen un pronóstico desfavorable con las opciones de tratamiento actualmente disponibles.

RECOMENDACIÓN 1.1	Se recomienda el tratamiento con quimioterapia R-CHOP- 21 por 8 ciclos en los pacientes mayores de 60 años con LBDCG previamente no tratado, de cualquier grupo de riesgo de acuerdo al aaIPI*, ya que se relaciona con una mayor tasa de respuesta y de supervivencia global y libre de progresión.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

*aaIPI: Índice Pronóstico Internacional

RECOMENDACIÓN 1.2	No se recomienda utilizar quimioterapia R-CHOP-14 en pacientes mayores de 60 años con LBDCG y por lo menos un punto en el aaIPI al no existir demostración de beneficio en la supervivencia global o libre de evento comparado con R-CHOP-21.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 1.3	Se recomienda el uso de rituximab combinado con quimioterapia basada en antraciclinas (CHOP o CHOP-LIKE) en pacientes menores de 60 años con LBDCG y ninguno o 1 punto en el aaIPI al mejorar la supervivencia global y libre de evento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 1.4	Se recomienda, en pacientes menores de 60 años con LBDCG y aaIPI de 2 ó más el tratamiento con 6 a 8 ciclos de quimioterapia con esquemas basados en antracíclicos y rituximab al mejorar la supervivencia global y libre de evento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Pregunta 2. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento	Quimioterapia +/- Rituximab Tras	Quimioterapia Cuidado de soporte	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Supervivencia libre de evento Colecta de células progenitoras Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos

Introducción

La adición de rituximab a la quimioterapia CHOP administrada cada 21 o 14 días ha modificado el pronóstico de los pacientes con Linfoma B Difuso de Célula grande (LBDCG) y es considerada la terapia estándar en este momento, al demostrarse un incremento en las tasas de respuesta completa, supervivencia libre de evento y supervivencia global (98). Aún con los mejores resultados obtenidos, la falla del tratamiento definida como el no logro de remisión completa luego de la terapia inicial o la recaída se presenta en un porcentaje significativo de los pacientes. En el brazo tratado con R-CHOP del estudio de Coiffier y colaboradores (98), el 9.5% de los pacientes progresó durante el tratamiento y con una mediana de seguimiento de 5 años el 20% de los pacientes recayó. De igual forma en el estudio de Pfreundschuh y colaboradores (99) el cual comparó en un diseño factorial de 2 x 2 el tratamiento con 6 u 8 ciclos de quimioterapia CHOP con o sin la adición de rituximab, el 7% (IC 4 a 10 %) de los pacientes asignados a 6 ciclos de R-CHOP 14, que fue el brazo con mejores resultados, progresó durante el tratamiento inicial y el 26.6% recayó con una mediana de seguimiento de 3 años. Este grupo de casi el 30% de los pacientes requiere una estrategia de rescate. La utilización de quimioterapia de

rescate con esquemas basados en dosis altas de citarabina y cisplatino o combinaciones que incluyen ifosfamida, gemcitabine y otros agentes, seguida o no de trasplante ha sido una estrategia ampliamente utilizada demostrándose beneficio en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en el grupo de pacientes asignados al brazo de trasplante (100).

Sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes con LBDCG en recaída no son candidatos a trasplante bien sea por su edad, la presencia de comorbilidades u otros factores.

Adicionalmente el seguimiento de los pacientes recaídos luego de un tratamiento que incluye en primera línea rituximab sugiere que el pronóstico de los pacientes que fallan a este terapia es extremadamente adverso (101), siendo entonces importante definir cuál es el esquema de rescate que ofrece mayor efectividad y seguridad.

Resumen de la evidencia

La búsqueda inicial no identificó ninguna revisión sistemática de calidad aceptable y se procedió entonces a la búsqueda de estudios primarios. La búsqueda arrojó 285 estudios y después del proceso inicial de selección por título y resumen y luego por texto completo, se incluyeron tres ensayos clínicos (ECAs) fase III publicados entre 2004 y 2012. Mediante búsqueda manual se identificó una revisión sistemática reciente que incluyó los ECAs que se detectaron en la búsqueda sistemática inicial y dos más.

Colosia et al. (2014) (102), evaluaron la eficacia y seguridad de los tratamientos que no incluyeran trasplante autólogo de células madre en pacientes con LBDCG que estuvieran en recaída. De 316 registros obtenidos de bases electrónicas y 14 de otras fuentes, se obtuvieron 55 estudios y de éstos solo 4 cumplieron con los criterios de inclusión (ensayos clínicos controlados con o sin aleatorización, que incluyeran más de un grupo de tratamiento). De los 4, sólo 2 tenían un régimen en común, pero las poblaciones de pacientes fueron diferentes en edad y estado funcional.

Gisselbrecht et al. (103), publicaron los resultados de un ensayo clínico fase 3 realizado en 12 países y cuyo objetivo era evaluar la eficacia de dos regímenes de rescate ampliamente utilizados e identificar los parámetros que influencian la efectividad de cada régimen y establecer si la difusión del uso del rituximab como terapia de primera línea había afectado o no el pronóstico de los pacientes con LBDCG. Este estudio incluyó 396 pacientes de los cuales 197 fueron asignados a tratamiento con R-ICE y 191 a R-DHAP. La tasa de respuesta global fue de 63.5% en el brazo de R-ICE y de 62.8% en el brazo de R DHAP. Los factores que afectaron la tasa de respuesta fueron que la enfermedad fuera refractaria o hubiera recaído antes de 12 meses después del diagnóstico; un IPI de 2 o 3 y el tratamiento previo con rituximab, pero no el brazo de tratamiento. Luego de 27 meses de seguimiento, la supervivencia libre de evento para todo el grupo a 3 años fue 31% sin diferencias entre R-ICE y R-DHAP (26% y 35%). Los autores concluyen que los esquemas de tratamiento R-ICE y R-DHAP administrados cada 3 semanas tienen resultados similares en respuesta completa y supervivencia libre de evento, progresión y global en pacientes con LBDCG tratados en primera línea con un esquema similar a CHOP con o sin

rituximab. La recaída temprana y el tratamiento previo con rituximab identifica un grupo de pacientes con pronóstico adverso.

Avilés et al. (2010) (104), publicaron los resultados de un ensayo clínico realizado en un solo centro, el cual tenía como objetivo evaluar si la adición de rituximab al régimen de quimioterapia ESHAP (R-ESHAP) mejoraba las tasas de respuesta y la supervivencia global y libre de progresión en una población de pacientes con LBDCG considerados frágiles. Se concluye que intento de tratamiento con intención curativa en pacientes es posible con ESHAP y R-ESHAP con una toxicidad significativa. La tasa de respuesta global fue de 62 y 60% y la tasa de respuesta completa de 37% y 36% en los pacientes tratados con ESHAP y R-ESHAP, respectivamente, sin encontrar diferencias significativas. El análisis actuarial a 5 años mostró que la supervivencia libre de progresión fue de 51% (IC del 95%, 43% -60%) en el brazo ESHAP y el 50% (IC del 95%, 42% -58%) en el R-ESHAP (P = 0,6). Los autores especifican que no se encuentra una causa clara que explique la ausencia de diferencia en todos los desenlaces evaluados en el grupo que recibió rituximab.

En el año 2010 Aribi y cols. (105) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado fase 3, realizado en un solo centro en Algeria, cuyo objetivo era comparar los resultados del tratamiento con un esquema de quimioterapia basado en gemcitabine, dexametasona y cisplatino con el régimen ESHAP en pacientes mayores de 60 años con enfermedad recaída o refractaria. En conclusión, se determina que el régimen GDP es mejor en la supervivencia global y libre de evento con una toxicidad aceptable.

De la evidencia a la recomendación

La calidad global de la evidencia fue baja para todos los desenlaces incluidos. Se expuso que el tratamiento de rescate con quimioterapia R-ICE o R-DHAP ha mostrado ser seguro y efectivo en inducir remisión completa en un alto porcentaje de los pacientes con LBDCG con enfermedad recaída o refractaria, haciendo factible el trasplante en el grupo de que sea candidato al mismo y se planteó que su uso se debe recomendar.
Los pacientes tratados en primera línea con rituximab y que recaen antes de 12 meses, tienen un pobre pronóstico con las estrategias de tratamiento actuales. Se consideró que la evidencia disponible no es suficiente para formular una recomendación a este respecto, por lo cual esta recomendación debe emitirse con base en la opinión de expertos.

RECOMENDACIÓN 2.1	Se recomienda el tratamiento de rescate con quimioterapia R-DHAP, R-ICE o esquemas similares de quimioterapia combinados con rituximab en pacientes con LBDCG con enfermedad recaída o refractaria para mejorar las tasas de respuesta completa o parcial y permitir, en casos seleccionados, la realización de trasplante autólogo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios con otros esquemas de tratamiento diferentes a los recomendados, no se puede formular una recomendación respecto al uso de un esquema en particular y la selección debe estar basada en las características particulares de cada caso y la experiencia del centro. Debe considerarse que los pacientes tratados en primera línea con rituximab y que recaen antes de 12 meses tienen un pobre pronóstico con las estrategias de tratamiento actuales.

Pregunta 3. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes	**Trasplante autólogo**	**No trasplante**	**Supervivencia global** **Supervivencia libre de evento** **Supervivencia libre de enfermedad** **Eventos adversos** **Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)**

Introducción

El Linfoma No Hodgkin B difuso de célula grande (LNHBDCG) es el tipo más común de neoplasia linfoide en adultos y corresponde a aproximadamente al 40% del total de casos de linfoma en el mundo (69). El pronóstico de los pacientes ha mejorado de manera substancial en particular por las mejores tasas de respuesta y supervivencia derivadas de la adición del anticuerpo monoclonal rituximab a un esquema de quimioterapia basado en antraciclinas (88). Adicionalmente, un mejor conocimiento de la biología de la enfermedad, ha permitido reconocer que el LBDCG es una entidad heterogénea, con diferentes subtipos clínicos, morfológicos, genéticos y moleculares, lo cual ha derivado en modificaciones en la clasificación de la OMS y en el desarrollo de aproximaciones específicas para algunos de estos subtipos (2). El pronóstico de los pacientes con esta condición es variable y factores relacionados con el paciente como la edad y el estado funcional al momento del diagnóstico; factores relacionados con el tumor en si como la carga tumoral al diagnóstico, la fracción de proliferación y la extensión a sitios extra-nodales; la presencia de marcadores de agresividad como la elevación de la DHL y de forma más reciente el origen celular determinado mediante el análisis del perfil de expresión génica o por medio de inmunohistoquímica, se relacionan con una mayor o menor probabilidad de supervivencia global y libre de evento a largo plazo(106). El rescate de los pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento inicial o que recaen luego de haber logrado remisión completa es complejo y en general incluye la administración de un nuevo régimen de quimioterapia seguido de una estrategia de altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (100). Los datos de los resultados de esta estrategia en la era del rituximab son en general escasos (107) y es necesario responder basado en la evidencia actualmente disponible, cuáles son las indicaciones de trasplante autólogo en pacientes con LBDCG en diferentes escenarios clínicos como la terapia de primera línea; el tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria o como parte de la estrategia de rescate al momento de la recaída.

Resumen de la evidencia

El grupo elaborador definió la existencia de dos escenarios clínicos en los cuales el trasplante autólogo ha sido utilizado en pacientes con LBDCG: como parte de la terapia frontal (Trasplante como parte del tratamiento de primera línea) o como parte de la estrategia de rescate (Trasplante en pacientes con enfermedad recaída o refractaria).

Escenario 1: Trasplante como parte del tratamiento de primera línea

La búsqueda identificó dos revisiones sistemáticas de calidad aceptable según la herramienta de evaluación SIGN y dos estudios primarios que fueron calificados como aceptables y que compararon trasplante autólogo como parte de la terapia de primera línea contra quimioterapia en pacientes con LBDCG.

Strehl et al. (108), condujeron una revisión sistemática la cual incluyó ensayos clínicos que compararan de forma prospectiva y aleatorizada quimioterapia convencional en un brazo con quimioterapia de altas

dosis seguido de trasplante autólogo en el otro en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin agresivo de acuerdo a la clasificación de la OMS del año 2003. El objetivo primario fue la supervivencia global. Fueron incluidos 11 ensayos clínicos aleatorizados controlados los cuales compararon varios esquemas de quimioterapia inicial contra un esquema constituido por ciclos de quimioterapia seguido de quimioterapia de acondicionamiento y trasplante autólogo. Los esquemas de acondicionamiento utilizados fueron BEAM en 4 estudios; BEAC en dos estudios; BAVC en un estudio; CBV en un estudio y dos estudios que utilizaron un esquema basado en dosis altas de ciclofosfamida más radioterapia corporal total (TBI). Ninguno de los estudios incluidos, utilizó rituximab como parte de la estrategia de tratamiento inicial.

En total fueron incluidos 1113 pacientes en el grupo de trasplante y 1115 pacientes que fueron tratados solo con quimioterapia. Se encontró una gran disparidad entre los estudios demostrando algunos beneficios y otros riesgos de la adición de trasplante, lo cual se tradujo en una heterogeneidad estadísticamente significativa (ji-cuadrado: 33, p= 0.0003). Durante el periodo de observación de los ensayos, 411/1113 pacientes (36.9%) del grupo de trasplante y 406/1115 pacientes (36.4%) del grupo de quimioterapia murieron (OR=1.02, CI 95%=0.86; 1.21, p=0.8). Un análisis de sub-grupos por diferentes características de los pacientes no encontró beneficio del trasplante de acuerdo a la edad menor o mayor de 40 años; la presencia o no de enfermedad bultosa; el compromiso de médula ósea, la enfermedad extra-nodal y la elevación de la DHL. Se concluye que existe una gran heterogeneidad entre los estudios que utilizan trasplante como parte de la terapia inicial sin demostrar un beneficio en la supervivencia.

Greb et al. (109), condujeron una revisión sistemática que incluyó ensayos clínicos aleatorizados que compararan trasplante autólogo en primera línea contra quimioterapia convencional en pacientes con linfoma no Hodgkin demostrado por biopsia. Fueron finalmente incluidos finalmente 15 estudios con un total de 2728 pacientes aleatorizados. En los estudios incluidos el régimen de acondicionamiento fue BEAM en 10; CBV en uno; ciclofosfamida + TBI en uno y dosis alta secuencial en tres. Para el análisis de la supervivencia global catorce estudios que incluyeron 2444 pacientes fueron incluidos. Diez investigadores suministraron los datos de pacientes individuales y en cuatro estudios los mismos fueron extraídos de las curvas de supervivencia. El HR combinado fue de 1.05 (IC 0.92–1.19) indicando que no hubo una diferencia significativa en términos de supervivencia global entre el grupo total de pacientes tratado con quimioterapia convencional o con trasplante. No se encontró una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los ensayos (p = 0.14). Hubo una diferencia estadísticamente significativa (p = 0.033) entre los estudios que reportaban los resultados por intención a tratar comparados con los que no (HR 0.92; 0.77–1.09 comparado HR 1.22; 1.00–1.49 respectivamente). Cuando fueron excluidos del análisis los estudios en los cuales los datos de pacientes individuales no estaban disponibles, el HR para supervivencia global se incrementó (HR 1.14; IC 0.98– 1.34). No se encontraron diferencias en ninguno de los sub-grupos analizados.

Olivieri et al. (110), realizaron un ensayo clínico controlado en 223 pacientes entre 15 a 60 años con linfoma de células B que fueron aleatorizados a 2 brazos, 106 a quimioterapia VACOP-B por 12 semanas (Brazo A) y 117 a VACOP-B por 8 semanas seguido quimioterapia secuencial de altas dosis

consistente en: un ciclo de dosis altas de ciclofosfamida (7 gr/m2) + Factor estimulante de colonias (CSF-G): un ciclo de dosis altas de etopósido (2 gr/m2) + CSG-G y un ciclo acondicionamiento BEAM seguido de trasplante autólogo (Brazo B).
Los pacientes del brazo A que alcanzaron la remisión completa o completa no confirmada pasaron a seguimiento y aquellos que tuvieron respuesta parcial o no respuesta fueron enviados a un tratamiento de rescate con HDS/HDT. Los pacientes del brazo B que recayeron después de haber logrado remisión completa o tenían respuesta parcial o no respuesta recibieron quimioterapia de rescate con quimioterapia DHAP. Con una mediana de seguimiento de 62 meses y un estimado a 7 años, la supervivencia global de los 223 pacientes fue de 58,8%. Por intención a tratar no se encontraron diferencias significativas entre los brazos A y B, siendo de 60% y 57,8% respectivamente (P=0,5). Se estimó que de los 165 pacientes que alcanzaron remisión completa, 66,6% estarían vivos y libres de enfermedad 7 años. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 7 años fue de 62% en el brazo A y 71% en el brazo B (P=0,2). La supervivencia libre de progresión a nivel global fue de 43,6%, siendo de 44,9% para el brazo A y 40,9% para el brazo B.

Haioun et al. (111), realizaron un ensayo clínico controlado que incluyó pacientes de 18 a 60 años de edad con diagnostico confirmado de LBDCG CD20+ u otras neoplasias linfoides B de alto grado diagnosticadas de acuerdo con los criterios de la OMS, previamente no tratados y con un puntaje de 2 o 3 de acuerdo con el Índice Pronostico Internacional ajustado a la edad (aa IPI). El propósito de este estudio era determinar si el Rituximab administrado después de quimioterapia y trasplante en primera línea podía mejorar la supervivencia libre de evento en pacientes con linfoma de células BEN total, fueron incluidos 476 pacientes en 40 centros de reclutamiento. De los 476 pacientes que recibieron terapia de inducción, 402 (84.5%) lograron remisión parcial o completa que les permitieron ser elegibles para HDT. No se encontraron diferencias entre las tasas de remisión completa al tratamiento de inducción entre los grupos, siendo de 63% con ACVBP y 65% con ACE. La remisión parcial en los dos grupos fue del 22% y 19% respectivamente. De este grupo, 72 pacientes (18%) no recibieron HDT debido a falla temprana (n=25); falla de la leucoaféresis (n=17) o por haber presentado un evento adverso serio (n= 18). De los 402 pacientes que lograron respuesta parcial o completa, 72 se retiraron del estudio por lo cual solo a 330 se les administro HDT. De estos 330 pacientes, 61 no fueron objeto de la segunda aleatorización a rituximab u observación, principalmente, por violaciones del protocolo. Finalmente, a la segunda aleatorización pasaron 269 pacientes de los cuales, 139 recibieron rituximab, y 130 siguieron a observación. Con una mediana de seguimiento de 4 años, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de evento entre rituximab y observación, siendo de 80% (CI 95% - 72% a 86%) en el brazo de rituximab y de 71% (CI 95% - 62% a 78%) en el brazo de observación (P=0,099).
Tampoco se encontraron diferencias significativas estadísticamente de acuerdo al aa IPI o el tipo de tratamiento inicial (IPI-2 SLE 82% y 73% para Rituximab y observación respectivamente P=0.056; para el grupo IPI-3 SLE de 70% y 65% para Rituximab y observación respectivamente P=0.0598. Cuando los pacientes fueron estratificados por la respuesta a la HDT, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la SLE entre los pacientes en remisión completa que recibieron o no rituximab. La SLE fue de 86% (CI 95% - 75% a 92%) en el grupo tratado con rituximab (n=70) y de 68% en el brazo de observación (CI 95% - 53% a 796%) (n=60) (P=0.023).

Escenario 2: trasplante en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída

La búsqueda no identificó ninguna revisión sistemática. Se encontró un ensayo clínico aleatorizado fase 3, el cual fue calificado como aceptable. Este estudio, realizado por Philipe et al. (100), fue un ensayo clínico aleatorizado fase 3 el cual incluyó pacientes entre 18 a 60 años con linfoma diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de grado intermedio o alto grado en recaída. Para ser elegibles los pacientes tenían que haber recibido en primera línea un esquema de tratamiento basado en antraciclinas y haber logrado respuesta completa sostenida por lo menos durante 4 semanas. Fueron excluidos pacientes que al momento de la recaída presentaran compromiso de médula ósea o del sistema nervioso central. Una vez confirmada la recaída los pacientes recibieron dos ciclos de quimioterapia DHAP, realizándose la colecta luego del primer ciclo. Los pacientes con respuesta completa o parcial a los dos ciclos de rescate, fueron considerados con recaída quimio-sensible y elegibles para aleatorización a uno de los dos brazos de tratamiento, consistentes en acondicionamiento BEAC seguido de trasplante autólogo de médula ósea (colectada con el primer ciclo DHAP) o cuatro ciclos de quimioterapia DHAP a intervalos de 3 o 4 semanas. Este estudio incluyó en total 205 pacientes con linfoma no Hodgkin en recaída, de los cuales 163 eran de grado intermedio y 52 de alto grado. Diez y nueve pacientes fueron excluidos antes de la aleatorización por no tener respuesta al DHAP y 16 de 125 pacientes con respuesta por razones definidas en el protocolo. Los restantes 109 pacientes fueron asignados aleatoriamente a trasplante autólogo (55 pacientes) o quimioterapia convencional (54). La mediana de seguimiento fue a 63 meses; se determinó la tasa de respuesta, la supervivencia global y la supervivencia libre de evento. La tasa de respuesta fue de 84% en el grupo en el de trasplante y de 44% en el grupo de quimioterapia convencional sin trasplante.
A 5 años la tasa de supervivencia libre de evento fue de 46% en el grupo de tamo y 12% en el grupo de quimioterapia convencional ($p < 0.001$) y la tasa de supervivencia global fue de 53 y 32% respectivamente ($p=0.038\%$).

De la evidencia a la recomendación

El rescate de los pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento inicial o que recaen luego de haber logrado remisión completa es complejo y en general incluye la administración de un nuevo régimen de quimioterapia seguido de una estrategia de altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Se expuso que el trasplante autólogo, como parte de la estrategia inicial de tratamiento, no ha demostrado mejorar la supervivencia global en pacientes con Linfoma B Difuso de Célula grande y su uso no se debe recomendar. Se consideró que el trasplante autólogo en pacientes con Linfoma B Difuso de célula grande con enfermedad en recaída quimio-sensible, mejora las tasas de supervivencia global y libre de evento, por lo cual su uso se debe recomendar.

RECOMENDACIÓN 3.1	No se recomienda la realización de trasplante autólogo como parte de la estrategia inicial de tratamiento en pacientes adultos con Linfoma B Difuso de Célula grande por no encontrarse beneficio en la supervivencia global o libre de evento
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 3.2	Se recomienda la realización de trasplante autólogo en pacientes con LBDCG con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate, porque mejora la supervivencia global y libre de evento
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 3.3	No se recomienda realizar trasplante autólogo en pacientes adultos con LBDCG con enfermedad refractaria al tratamiento de rescate porque no hay demostración de mejoría en la supervivencia global o libre de evento en este grupo de pacientes.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

6.1.3 Seguimiento del LBDCG

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad del PET-SCAN versus TAC para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en individuos mayores de 18 años con linfoma B difuso de células grandes?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes	**PET**	**TAC cuello, tórax, abdomen y pelvis**	**Características operativas de las pruebas (Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN)** **LR positivo, LR negativo)**

Introducción

El abordaje diagnóstico del linfoma se realiza mediante la confirmación patológica con una biopsia y requiere de estudios de imágenes para su estadificación, en la cual se evalúa el compromiso ganglionar existente ya sea supra o infra diafragmático. Adicionalmente se debe evaluar el compromiso extra nodal inicial. El seguimiento incluye la realización de imágenes luego del tratamiento, valorando la respuesta en términos de tamaño de las adenopatías o masas demostradas al diagnóstico. El método tradicional usado es la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen el cual valora adecuadamente las estructuras; sin embargo, esta herramienta diagnóstica no aporta información funcional y no diferencia en algunos casos entre masas residuales fibróticas de tumor residual. Con la introducción del PET-FDG y del PET/TAC-FDG, se ha tratado de reemplazar la tomografía como imagen estándar en linfomas, por esta tecnología, tanto así que el 50% de los estudios realizados con PET son realizados para linfomas

El PET/CT FDG es usado con frecuencia en el manejo de pacientes con linfoma, especialmente para estadificación inicial y evaluación de la respuesta al final del tratamiento en pacientes con linfoma de células B difuso y linfoma Hodgkin (112). Se pretende identificar el rendimiento diagnóstico del PET o PET-TAC para la evaluación de la respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con LBDCG.

Resumen de la evidencia

El grupo elaborador definió la existencia de tres escenarios clínicos: PET para valoración de la respuesta al final del tratamiento; PET para seguimiento de pacientes en respuesta completa y PET intermedio para valoración de la respuesta durante el tratamiento. La evidencia se presenta de acuerdo a cada escenario clínico. En general, la búsqueda inicial no identificó ninguna revisión sistemática de calidad aceptable y se procedió entonces a la búsqueda de estudios primarios. La búsqueda arrojó 45 estudios y después del proceso inicial de selección por título y resumen se obtuvo un total de 19

artículos; luego de seleccionar por texto completo, se incluyeron cuatro estudios publicados entre 2006 y 2013.

Escenario 1: PET para valoración de la respuesta al final del tratamiento

Dupuis et al. (113), realizaron un estudio observacional prospectivo el cual incluyó pacientes con diagnóstico nuevo de LBDCG reclutados en cuatro centros y cuya respuesta fue evaluada de acuerdo a los criterios del grupo de trabajo internacional (IWC) y utilizando PET antes y después de dos o tres a cuatro ciclos de quimioterapia o inmuno-quimioterapia. Los estudios de PET fueron realizados inicialmente (primeros 91 pacientes) en un PET convencional y los últimos 12 pacientes en un sistema integrado PET/ CT. Las imágenes fueron interpretadas por consenso por dos observadores experimentados los cuales estaban ciegos para los datos de seguimiento clínico o radiológico. Fueron incluidos en total 103 pacientes de los cuales únicamente 99 fueron evaluables. Después de la inducción, de acuerdo con los criterios de respuesta de 1999 (114), 23% lograron respuesta completa (CR); 54% respuesta completa no confirmada (CRu); 15% respuesta parcial (PR); 2% enfermedad estable y 5% progresaron. Se evaluaron los mismos 99 pacientes a través de PET. En total, 76 de 99 (77%) pacientes mostraron resultados concordantes, mientras estaban discordantes en 23 de 99 (23%). La concordancia entre la determinación de la respuesta por PET y por los criterios del IWC fue excelente dentro de la categoría de respuesta completa en donde fue del 100%. Entre los pacientes con CRu, 44 de los 54 (81%) no tenían anormalidades residuales en el PET y por lo tanto fueron clasificados como respondedores completos. La supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años de los pacientes con PET negativo se estimó en 80% en aquellos clasificados como en CR o CRu según los criterios del IWC (n = 65) y de 70% si la respuesta alcanzada había sido menor que CR/CRu (n = 10). Los pacientes con un resultado positivo en el PET tuvieron una SLE a 5 años estimada en 58% para aquellos en CR / CRu de acuerdo con los criterios del IWC (n = 12), y de 0% si la respuesta por estos criterios era diferente de CR/CRu (n = 12). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (P <0.0001). El riesgo de progresión de la enfermedad fue mejor evaluado cuando se integró el PET para la evaluación del tratamiento. Entre 78 pacientes en CR o CRu según la IWC, 15 (19%) progresó, mientras sólo 4 de 72 (5%) pacientes con CR por PET progresaron.
En los pacientes en respuesta parcial por los criterios del IWC 6 de 15 (40%) progresó a diferencia de los pacientes con respuesta parcial por PET de los cuales 8 de los 13 progresaron. Los autores concluyen que la integración del PET a la evaluación de la respuesta es una herramienta poderosa para predecir el pronóstico.

Escenario 2 : PET para seguimiento en pacientes en respuesta completa

El estudio de Avivi et al. (115), fue un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con LBDCG *de novo*, quienes hubieran recibido tratamiento con quimioterapia CHOP o R-CHOP y hubieran logrado respuesta completa; tuvieran por lo menos un PET/CT de vigilancia realizado entre los años 2002 a 2010 y que tuvieran seguimiento hasta la recaída o muerte o por un periodo mayor a 12 meses. La información clínica fue registrada retrospectivamente a partir de las historias clínicas. Las imágenes de PET/CT fueron evaluadas por dos revisores experimentados y las diferencias fueron resueltas por

consenso. Este estudio incluyó 119 pacientes de los cuales 100 fueron tratados con R-CHOP y 19 con quimioterapia CHOP. La mediana de edad de todo el grupo fue de 59 años. En total se realizaron 423 PET/CT de seguimiento: 309 luego de R-CHOP y 114 después de CHOP. En total, 340 estudios fueron interpretados como negativos para recaída, sin evidencia en ningún caso de recurrencia durante un seguimiento de por lo menos 6 meses indicando una tasa de falsos negativos de 0%.

Ochenta y tres PETs fueron interpretados como positivos para recaída incluyendo 31 (37%) eventualmente determinados como Verdaderos Positivos (VP) y 63% como Falsos Positivos. En general el PET/CT de seguimiento tuvo sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo de 100%, 87%, 88%, 37%. Menos de la tercera parte de las recurrencias fueron detectadas en una etapa asintomática. Incluso el empleo de un protocolo de seguimiento intensivo programado por imagen no garantizó la identificación temprana de la mayoría de las recurrencias, que en realidad fueron identificadas en la mayoría de los casos por la presencia de síntomas.

Escenario 3 : PET intermedio realizado durante el tratamiento

El estudio de Fruchart et al. (116), es un estudio transversal el cual incluyó pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de LBDCG; linfoma de células T o linfoma de células del manto, con diagnóstico *de novo*. Todos los pacientes recibieron un régimen de tratamiento que incluía antraciclinas siendo los esquemas utilizados CHOP y ACVBP con o sin rituximab y fueron estadificados por métodos diagnósticos convencionales (MDC) y se les realizó PET y gammagrafía con Gallium-67 (GS) un mes antes del inicio del tratamiento. Los estudios de PET y GS fueron repetidos luego de administrar una dosis de 150 mg/m2 de doxorrubicina los cual correspondió a tres ciclos de CHOP o dos ciclos de ACVBP. El objetivo primario fue la supervivencia libre de evento (EFS) definida como la enfermedad progresiva durante el tratamiento, la recaída o progresión desde remisión completa o parcial y la muerte por cualquier causa. Se determinó la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnostica del PET y de la gammagrafía con Gallium-67 y se estimó la supervivencia libre de evento y la supervivencia global. Un acuerdo entre el PET y GS se observó en 33/40 (82%) pacientes. La sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de PET y GS fue estimada considerando la totalidad de los pacientes (n = 40) y en el subgrupo de pacientes con DLBCL (n = 35). Para el grupo de pacientes con LBDCG la sensibilidad fue de 90%, la especificidad de 76% y la exactitud del 80% para el PET y de 70%; 80% y 77% para el GS. En ambos grupos, la sensibilidad de PET tendió a ser mayor que la sensibilidad GS, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,50 y p = 0,50, respectivamente). La EFS de 2 años para los pacientes con PET negativo fue de 85% contra 30% para los pacientes PET positivos (P = 0,003), mientras que fue del 78% para pacientes GS negativos frente a 33% en los positivos (p = 0,018). De igual forma, la supervivencia global a 2 años fue de 84% (IC del 95% ¼ de 57 a 95%) para los pacientes con PET negativo frente al 36% en los positivos (IC del 95% ¼ 10-63%) (p = 0,002), y de 74% (IC del 95% ¼ 47-89%) para los pacientes GS negativos frente al 43% en los positivos (IC del 95% ¼ 13-71%) (p = 0,013). Los autores concluyen que tanto el PET como el GS son herramientas útiles para predecir de forma temprana el pronóstico de los pacientes con LDBCG.

El estudio de González Barca *et al.* (117) analizó los pacientes incluidos en un ensayo clínico. Este ensayo fue un estudio multicéntrico de etiqueta abierta y de un solo brazo conducido por el grupo GEL-TAMO en 23 centros españoles. Fueron elegibles para los pacientes previamente no tratados con LBDCG CD20+ confirmado histológicamente, que tuvieran entre 18 y 65 años y con IPI de 0 a 5.
La respuesta fue evaluada por métodos diagnósticos convencionales y definidos de acuerdo a los criterios del IWC. El PET no fue obligatorio por protocolo y solo 71% de los pacientes incluidos en este estudio tuvieron un PET para evaluación. En los pacientes en que se realizaba PET, se planeó la realización de un estudio basal; un estudio luego de dos ciclos de R-CHOP-14 y un estudio dos meses después del último ciclo de tratamiento.

En total fueron incluidos 69 pacientes de los cuales seis tuvieron solamente PET intermedio y final pero no basal y 63 en los que se realizó la evaluación completa con los tres estudios: basal, intermedio y final. La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 60.3 años. El PET intermedio fue positivo en 34 pacientes (49.3%) y negativo en 35 (50.7%). Del grupo de pacientes con PET intermedio positivo, 10 (29.4%) tuvieron un PET positivo al final del tratamiento y en 24 (70.6%) el PET final fue negativo. Del grupo de pacientes con PET intermedio negativo, 33 (94.3%) tuvo un PET final negativo y tan solo 2 pacientes (5.7%) tuvieron un PET final positivo. La concordancia entre un PET/CT negativo y respuesta completa definida por otros métodos fue de 98.2% y entre un PET/CT positivo y persistencia de la enfermedad de 75%. La mediana de seguimiento fue de 28.8 meses. La mediana de EFS a 3 años fue estimada en 86.1% para los pacientes con PET intermedio negativo y 64.3% para aquellos con PET intermedio positivo ($p=0.036$). La EFS a 3 años para los pacientes con PET final negativo fue estimada en 85.2% y de 25% para los pacientes con PET final positivo ($p<0.0001$). La mediana de EFS fue de 4.5 meses para los pacientes con un PET final positivo y no alcanzada en aquellos con un PET final negativo. Aunque en el análisis multivariado un PET intermedio o final positivo fueron asociadas significativamente con la EFS, solamente el PET final positivo retuvo significancia en el análisis multivariado.

De la evidencia a la recomendación

Se consideró que el PET/CT realizado al final de tratamiento identifica los pacientes con una menor EFS con un alto valor predictivo negativo pero un inadecuado valor predictivo positivo lo que hace indispensable la realización de una prueba confirmatoria antes de tomas la decisión de quimioterapia de rescate u otras intervenciones. Se expuso que, con base en la evidencia disponible la utilización de PET/CT para seguimiento de pacientes con LBDCG en respuesta completa, así como la realización de PET/CT intermedio en pacientes con LBDCG, no son recomendables. Al respecto de este último punto, algunos expertos sugirieron que pudieran existir casos específicos en que el PET /CT puede tener utilidad en la evaluación intermedia.

RECOMENDACIÓN 4.1	Se recomienda el uso de PET-CT al final del tratamiento, en pacientes adultos con LBDCG ya que identifica los pacientes con una menor supervivencia libre de enfermedad con una mayor precisión diagnóstica que otros métodos. En consideración de que una prueba positiva puede corresponder a un falso positivo, se recomienda realizar estudios diagnósticos adicionales (como biopsia), antes de tomar una nueva conducta terapéutica.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 4.2	No se sugiere la realización de PET/CT intermedio en pacientes adultos con LBDCG en tratamiento de primera línea.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 4.3	No se recomienda realizar PET/CT para el seguimiento de pacientes con LBDCG en respuesta completa al no relacionarse su uso con una detección más temprana de la recaída.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

6.1.4 Recomendaciones para el tratamiento de algunas formas de LBDCG de presentación extranodal

Pregunta 5. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Sistema Nervioso Central?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes	Trasplante autólogo	No trasplante	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Supervivencia libre de enfermedad Eventos adversos Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)

Introducción

La adición de rituximab a la quimioterapia CHOP administrada cada 21 o 14 días ha modificado el pronóstico de los pacientes con Linfoma B Difuso de Célula grande (LBDCG) y es considerada la terapia estándar en este momento, al demostrarse un incremento en las tasas de respuesta completa, supervivencia libre de evento y supervivencia global (98). Aún con los mejores resultados obtenidos, la falla del tratamiento definida como el no logro de remisión completa luego de la terapia inicial o la recaída se presenta en un porcentaje significativo de los pacientes. En el brazo tratado con R-CHOP del estudio de Coiffier y colaboradores (98), el 9.5% de los pacientes progresó durante el tratamiento y con una mediana de seguimiento de 5 años el 20% de los pacientes recayó. De igual forma en el estudio de Pfreundschuh y colaboradores (99) el cual comparó en un diseño factorial de 2 x 2 el tratamiento con 6 u 8 ciclos de quimioterapia CHOP con o sin la adición de rituximab, el 7% (IC 4 a 10 %) de los pacientes asignados a 6 ciclos de R-CHOP 14, que fue el brazo con mejores resultados, progresó durante el tratamiento inicial y el 26.6% recayó con una mediana de seguimiento de 3 años. Este grupo de casi el 30% de los pacientes requiere una estrategia de rescate. La utilización de quimioterapia de rescate con esquemas basados en dosis altas de citarabina y cisplatino o combinaciones que incluyen ifosfamida, gemcitabine y otros agentes, seguida o no de trasplante ha sido una estrategia ampliamente utilizada demostrándose beneficio en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en el grupo de pacientes asignados al brazo de trasplante (100).
Sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes con LBDCG en recaída no son candidatos a trasplante bien sea por su edad, la presencia de comorbilidades u otros factores. Adicionalmente el seguimiento de los pacientes recaídos luego de un tratamiento que incluye en primera línea rituximab sugiere que el pronóstico de los pacientes que fallan a este terapia es extremadamente adverso (101), siendo

entonces importante definir cuál es el esquema de rescate que ofrece mayor efectividad y seguridad.

Resumen de la evidencia

El grupo desarrollador definió la existencia de tres posibles escenarios donde se agrupaban las intervenciones: estudios que utilizaban modalidades combinadas de tratamiento con quimioterapia seguida de radioterapia holo-encefálica contra quimioterapia sola; aquellos que utilizaban regímenes de quimioterapia con metotrexate solo contra aquellos que utilizaban combinaciones de metotrexate con otros agentes y finalmente los estudios que compararan cualquiera de estas modalidades seguido o no de trasplante autólogo. La evidencia se presenta de acuerdo con los escenarios referidos.

Escenario 1: estudios que comparan quimioterapia sola con quimioterapia seguida de radioterapia holo-encefálica

Para este grupo de intervención, la búsqueda no identificó revisiones sistemáticas. Se identificó un ensayo clínico aleatorizado de aceptable calidad metodológica el cual fue incluido luego de la revisión en texto completo (118).

Thiel et al. (118) realizaron un ensayo clínico aleatorizado fase III de no inferioridad que incluyó 551 pacientes mayores de 18 años con linfoma primario del sistema nervioso central previamente no tratados; VIH negativos y con un estado funcional mayor al 50% en la escala del ECOG de los cuales 318 fueron tratados por protocolo.
Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con quimioterapia con dosis altas de metotrexate e ifosfamida seguida o no de radioterapia holo-encefálica 45 Gy en 30 fracciones de 1.5 Gy. El objetivo primario fue la supervivencia global y el análisis fue por protocolo. La mediana de supervivencia para el grupo de quimioterapia en primera línea fue de 37.1 meses y para el grupo de quimioterapia seguida de radioterapia fue de 32.4 meses. La supervivencia libre de progresión fue de 11.9 (IC95% 7.3-16.5) vs 18.3 (IC95% 11.6-25.0) meses en los mismos grupos. Para todos los pacientes la supervivencia libre de progresión fue de 18.3 meses en el grupo de quimioterapia con radioterapia cerebral y de 11.9 meses en el grupo de quimioterapia sin radioterapia. La neurotoxicidad relacionada con el tratamiento en pacientes en respuesta completa sostenida fue mayor en el grupo de pacientes tratado con radioterapia (22/45, 49% por evaluación clínica; 35/49, 71% por neuro-radiología). Los autores concluyen que no hubo diferencia significativa en la supervivencia global cuando la radioterapia se omite del tratamiento de primera línea de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central y que el beneficio en la supervivencia libre de progresión relacionado con el uso de radioterapia, debe sopesarse con el incremento en la neurotoxicidad.

Escenario 2: estudios que comparan quimioterapia con dosis altas de metotrexate solo comparado con dosis altas de metotrexate combinado con otros agentes

Para este grupo de intervención no se identificaron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos fase III. Se identificó un ensayo fase II aleatorizado de aceptable calidad metodológica. El estudio de Ferreri et

al. (119) fue un ensayo fase II de etiqueta abierta aleatorizado y multicéntrico realizado en 24 centros de seis países. Este estudio incluyó pacientes con diagnóstico de LPSNC verificado por biopsia estereotáxica o quirúrgica, examen citológico del LCR o vitrectomía, quienes tuvieran compromiso exclusivo del SNC los nervios craneales o los ojos y quienes no hubieran recibido tratamiento previo con excepción de esteroides. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir cuatro ciclos de tratamiento con metotrexate solo (3.5 gr/m2 cada 3 semanas) o cuatro ciclos de metotrexate a iguales dosis combinado con citarabina (2 gr/m2 en infusión de 1 hora cada 12 horas en los días 2 y 3) cada 3 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento con radioterapia cerebral total iniciada a las 4 semanas del último ciclo de tratamiento. El objetivo primario de este estudio fue la remisión completa luego del tratamiento con quimioterapia. Fue diseñado como un estudio fase II de 2 estadios de Simon. En total fueron incluidos 79 pacientes con LPSNC de los cuales 40 fueron asignados a metotrexate solo y 39 a tratamiento con quimioterapia combinada con metotrexate y citarabina. El 88% y 87% de los pacientes en cada grupo tuvieron diagnóstico de Linfoma B Difuso de Célula Grande. La remisión completa fue de 18% en el grupo de pacientes asignado a metotrexate solo y de 46% en el grupo asignado a metotrexate más citarabina (p=0.006). El porcentaje de respuesta global (CR + PR) fue de 40% y 69% respectivamente (p=0.009). La toxicidad hematológica fue mayor en el grupo asignado a metotrexate más citarabina presentándose neutropenia y trombocitopenia grado 3 o 4 en 90% y 92% en los pacientes de este grupo contra 15% y 8% del grupo de metotrexate solo. En total se presentaron 4 muertes por toxicidad, tres de ellas en el grupo de terapia combinada.
Con una mediana de seguimiento de 30 meses, 12 pacientes en el grupo de metotrexate y 20 pacientes en el grupo de metotrexate más citarabina estaban vivos, siendo la OS a 3 años de 32% y 46% respectivamente (p=0,07 HR 0.65; 95% IC 0.38 – 1.13).

Escenario 3: Quimioterapia o Quimio/radioterapia seguida de trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica

Para este grupo de intervención, la búsqueda no se identificó revisiones sistemáticas o ensayos clínicos fase III. Fueron identificados dos ensayos fase II (120,121).

El estudio de Colombat et al. (2006) (120), incluyó pacientes menores de 60 años con diagnóstico reciente (menor a 3 meses) de LPSNC confirmado con biopsia cerebral o citología del LCR y que tuvieran VIH negativo. Todos los pacientes recibieron como tratamiento inicial con dos ciclos de inducción con el régimen de quimioterapia MVBP administrados cada 21 días. Los pacientes con respuesta completa o parcial al régimen de inducción, fueron objeto de movilización de células progenitoras la cual se realizó con un régimen de quimioterapia en combinación con factor estimulantes de colonias. El régimen de acondicionamiento utilizado fue BEAM. Todos los pacientes recibieron consolidación con radioterapia cerebral total con una dosis de 30 Gy en 17 fracciones. De los pacientes incluidos, once se encontraban en respuesta completa y diez en respuesta parcial al momento del trasplante. Con una mediana de seguimiento de 34 meses, cinco de los 20 pacientes en respuesta completa luego del tratamiento habían recaído. La supervivencia libre de evento proyectada a 4 años fue del 46% y la supervivencia global proyectada a 4 años del 64%.

Montemurro et al. (2007) (121), publicaron un ensayo fase II que incluyó pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico confirmado de LPSNC con un estado funcional de 50% o más en la escala de Kafnosky y sin evidencia de infección por VIH u otras comorbilidades. El tratamiento inicial consistió en dosis altas de metotrexate (8 gr/m2). Los pacientes con enfermedad estable o progresión, recibieron tratamiento con radioterapia cerebral. Los pacientes con respuesta completa o parcial al ciclo de metotrexate continuaron a la terapia de altas dosis con busulfán – thiotepa, iniciando entre los días 20 a 28.

Los pacientes en remisión completa luego de trasplante no recibieron ningún otro tratamiento y los pacientes con respuesta parcial recibieron tratamiento con radioterapia cerebral total.
Este estudio multicéntrico fase II incluyó 23 pacientes con una mediana de edad de 55 años. La tasa de respuesta global fue de 83%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses la mediana de supervivencia global y libre de evento fueron de 20 y 17 meses respectivamente. Para los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia de altas dosis y trasplante la mediana de supervivencia no fue alcanzada y la mediana de supervivencia libre de evento fue de 27 meses.

De la evidencia a la recomendación

Se expuso que el tratamiento con dosis altas de metotrexate sin radioterapia tiene menor toxicidad neurológica tardía y que, aunque el tratamiento combinado se relaciona con una mayor supervivencia libre de progresión no hay diferencias en la supervivencia global por lo que el uso de radioterapia no se debe sugerir. La combinación de quimioterapia con altas dosis de metotrexate combinada con otros agentes mostró mejores tasas de respuesta y supervivencia, pero con una alta toxicidad hematológica. Se consideró que no es posible con la evidencia disponible formular una recomendación respecto al uso de trasplante autólogo como parte de la terapia frontal en pacientes con LPSNC, por lo cual la recomendación a este respecto debe soportarse en la opinión de los expertos.

RECOMENDACIÓN 5.1	No se sugiere la utilización de radioterapia en pacientes adultos con Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central que reciben tratamiento de primera línea con quimioterapia considerando que, aunque mejora la supervivencia libre de progresión, no mejora la supervivencia global y se relaciona con una mayor toxicidad neurológica.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

RECOMENDACIÓN 5.2	Se sugiere la utilización de quimioterapia con altas dosis de metotrexate combinada con otros agentes en pacientes adultos con linfoma primario del sistema nervioso central porque se relaciona con mejores tasas de respuesta y supervivencia, aunque con un incremento de la toxicidad hematológica que debe ser considerado al momento de la selección del esquema de tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 5.3	No se sugiere la realización de trasplante autólogo como parte de la terapia frontal en pacientes adultos con LPSNC en todos los casos. El panel de expertos sugiere evaluar el riesgo de forma individual en cada paciente.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Pregunta 6. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de evento en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Mediastino?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces

Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes primario del sistema nervioso	OTROS ESQUEMAS +/- RADIOTERAPIA	HD-METOTREXATE	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Supervivencia libre de enfermedad Eventos adversos Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)

Introducción

El Linfoma No Hodgkin B Difuso Primario Mediastinal (LBPM) es un tipo de Linfoma No Hodgkin que se origina en el mediastino presumiblemente originado a partir de células B residentes en el tipo y el cual es reconocido por la clasificación del 2008 de tumores hematopoyéticos como una entidad con manifestaciones clínicas, inmunofenotípicas y genotípicas distintivas (2). Es una enfermedad poco frecuente que representa entre el 2% a 3% de todos los linfomas y cerca del 6% al 10% de los casos de linfoma B Difuso de célula grande (LBDCG) y afecta de manera características a mujeres jóvenes que debutan con una gran masa mediastinal y frecuentemente el desarrollo de síndrome de vena cava superior (122). Típicamente la masa, originada en el timo, produce de forma temprana síntomas producto de la compresión de estructuras vecinas asociándose con disnea y tos. La severidad y rapidez de instauración de las manifestaciones clínicas deriva en una consulta en general temprana y a que más del 80% de los casos se presenta en estadio I o II al momento del diagnóstico. Los sitios iniciales de extensión de la enfermedad son las estructuras del tórax y en una tercera parte de los casos se presenta extensión directa al pulmón, tórax, pleura y pericardio, con presencia de derrame pleural o pericárdico asociado (123). El pronóstico de la enfermedad ha sido reconocido como variable pero en general y en la era anterior al uso del rituximab su pronóstico era considerado desfavorable siendo reportado en series de casos de pacientes tratados con quimioterapia CHOP seguido de radioterapia una supervivencia a 5 años de 65% (122). El uso de esquemas de tratamiento más intensivos como MACOP-B o VACOP-B y otras combinaciones han sido reportados con tasas de respuesta superiores al CHOP.

Así mismo, el uso de radioterapia mediastinal como parte de la estrategia de consolidación de la respuesta obtenida al tratamiento, ha sido considerada una parte central del tratamiento (124). Existe evidencia sin embargo que el tratamiento con quimioterapia combinada con rituximab puede mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia y de forma reciente se ha encontrado que con la utilización de esquemas en infusión, con ajuste dinámico de la dosis de quimioterapia ciclo a ciclo de acuerdo a un plan establecido y con la adición de rituximab, podría ser posible evitar la radioterapia sin comprometer el pronóstico y lograr altas tasas de respuesta y supervivencia (123,125,126). Definir cuál es el tratamiento de primera línea que ofrece mejores resultados en términos de respuesta y supervivencia es complejo dada la naturaleza de los estudios y la baja prevalencia de la enfermedad. Para responder adecuadamente esta pregunta se llevó a cabo una revisión sistemática de revisiones

sistemáticas, ensayos clínicos y si la evidencia era insuficiente estudios observacionales cuyos resultados se presentan a continuación.

Resumen de la evidencia

La búsqueda inicial no identificó ninguna revisión sistemática de calidad aceptable y se procedió entonces a la búsqueda de estudios primarios. Se encontraron 433 estudios y después del proceso inicial de selección por título y resumen y luego por texto completo, se incluyó un ensayo clínico fase III.

Aviles et al. (2002) (127), evaluaron la eficacia y toxicidad de un régimen convencional de quimioterapia frente a uno más intensivo comparando dosis estándar de ciclofosfamida y epirubicina (rango 100%) frente al tratamiento con un esquema con incremento en la dosis de epirrubicina (rango 170%) y ciclofosfamida (rango 130%), seguida de radioterapia, en pacientes con diagnostico confirmado de linfoma de células B primario de mediastino.

La respuesta completa se logró en 20 de 31 pacientes tratados con quimioterapia convencional (64%, IC del 95%: 58-70%) en comparación con 30 de 37 (81%, IC del 95%: 77-87%) en la rama de tratamiento intensivo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (p = 0,2). La FFS fue estadísticamente diferente entre los grupos, siendo del 70% (IC del 95%: 65-76%) en los pacientes del grupo intensivo y de 51% (IC del 95%: 44 a 589%) en el grupo de pacientes con quimioterapia convencional (p <0,01)., con una mediana de seguimiento de 5 años. La supervivencia global OS mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, y con una mediana de seguimiento de 5 años, el 70% (IC del 95%: 65-76%) de los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo estaban vivos, comparados con 54% (IC del 95%: 48-57%) en el brazo convencional (p <0,01). Debido a que la radioterapia fue similar en ambos grupos de pacientes, sólo la quimioterapia parecía influir tanto en FFS y OS.

El estudio de Avilés et al. presentado previamente, no incluyó en ninguno de los brazos tratamiento con rituximab. En consideración que este tipo de tumor es CD20 positivo en todos los casos y que el uso de rituximab como parte del tratamiento inicial ha mejorado las tasas de respuesta así como la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con LBDCG (88), se realizó una búsqueda para identificar los estudios que utilizaran tratamiento con rituximab como parte de la estrategia frontal en este grupo de pacientes.

No se identificaron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados que abordaran esta comparación y se consideró muy poco probable que dicho tipo de ensayo sea realizado dado que en este momento el tratamiento con rituximab en los tumores CD20 positivos se considera la terapia estándar. Los estudios observacionales identificados se presentan a continuación.

Rieger et al. (2011) (128) realizaron un análisis de sub-grupos de los pacientes incluidos en el *Mabthera International Trial Group (MInT) trial,* el cual fue diseñado como un ensayo fase III aleatorizado

prospectivo de tratamiento con quimioterapia CHOP o CHOP-Like con o sin rituximab en pacientes jóvenes con LBDCG de bajo riesgo. Este análisis evaluó el pronóstico de los pacientes con LBPM incluidos en este estudio asignados a uno u otro grupo y comparó sus resultados con los de los pacientes con otras formas de LBDCG. La tasa de respuesta completa (CR) o respuesta completa no confirmada (CRu) fue de 54.1% (38.0 a 70.1) (20/37) en los pacientes asignados a tratamiento con quimioterapia sola y de 80% (IC 67.6 a 92.4) (32/40) en los pacientes asignados a quimioterapia combinada con rituximab, siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0.015). En el grupo de pacientes tratados solo con quimioterapia 9 (24.3%) progresaron durante el tratamiento comparado con un solo paciente (2.5%) en el grupo de tratamiento con quimioterapia más rituximab (p=0.006). Con respecto a la supervivencia libre de evento (EFS), el análisis de supervivencia indica superioridad del tratamiento adicional con rituximab en los pacientes con LBPM [EFS a 3 años: 78% (95% CI 61% a 88%) versus 52% (95% CI 35% a 66%); log-rank test, P = 0.012; HR 0.3 (95% CI 0.1–0.8), P = 0.009]. Aunque en el grupo de pacientes con LBDCG tratados con quimioterapia más rituximab se encontró una mejor supervivencia global, la misma no fue diferente en el grupo de pacientes con LBPM [3 años: 88.5% (95% CI 71% a 96%) versus 78.2% (95% CI 61% a 88%); log-rank test, P = 0.16; HR 0.5 (95% CI 0.1–1.6), P = 0.219]. Este estudio demuestra que la adición de rituximab a este grupo de pacientes mejora las tasas de respuesta completa y la supervivencia libre de evento con las limitaciones que implica el análisis de subgrupos.

Dunleavy et al. (2013) (87), publicaron los resultados de un estudio prospectivo fase II el cual incluyó pacientes con LBPM previamente no tratados quienes recibieron tratamiento con el régimen de quimioterapia DA-R-EPOCH, con el objetivo de evaluar el efecto de la omisión de la radioterapia mediastinal.

Este estudio tuvo como objetivo primario describir la tasa de respuesta completa, la tasa de supervivencia libre de progresión y la toxicidad. Con una mediana de seguimiento de 63 meses, la EFS en el grupo tratado de manera prospectiva fue de 93% (95% [CI], 81 a 98), y la OS de 97% (95% CI, 81 a 99). Los datos de la cohorte retrospectiva de Stanford, tratados con el mismo esquema de tratamiento mostraron con una mediana de seguimiento de 37 meses una supervivencia global y libre de 100%. No se encontró morbilidad tardía o efectos tóxicos cardíacos en ningún paciente. Los autores concluyen que la utilización de este esquema obvia la necesidad de utilizar radioterapia en pacientes con este tipo de linfoma. Este estudio evaluó adicionalmente el rendimiento del PET CT como revaloración al final del tratamiento en la cohorte de pacientes tratada de manera prospectiva encontrando un valor predictivo negativo del 100% pero un pobre valor predictivo positivo de tan solo el 17%. Los autores concluyen que el tratamiento con este esquema puede llevar a curación a una alta proporción de pacientes con LBPM sin adicionar radioterapia mediastinal al tratamiento. Sin embargo, estos resultados no han sido validados en un ensayo clínico controlado.

De la evidencia a la recomendación

El panel considera que, aunque no existen ensayos aleatorizados, la evidencia sugiere que la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia en pacientes con Linfoma B Difuso Primario del

mediastino mejora las tasas de respuesta y supervivencia y su uso. Así mismo, la utilización de esquemas intensificados de quimioterapia parece ser superiores a esquemas convencionales y su uso se debe sugerir. La evidencia sugiere que cuando se utilizan este tipo de esquemas, es posible omitir la radioterapia mediastinal. Se resalta la inexistencia de ensayos clínicos aleatorizados que obliga a soporte las recomendaciones en la opinión de expertos.

RECOMENDACIÓN 6.1	Se sugiere la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia en pacientes con Linfoma B Difuso Primario del mediastino ya que mejora las tasas de respuesta y supervivencia.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 6.2	Se sugiere la utilización de esquemas de tratamiento basados en antraciclinas en combinación con rituximab. Aunque existen múltiples esquemas de tratamiento posibles, la utilización del régimen DA-R-EPOCH se ha relacionado con altas tasas de respuesta.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 6.3	No se sugiere la utilización de radioterapia mediastinal de consolidación de manera rutinaria en los pacientes adultos con Linfoma B Difuso Primario del mediastino siendo necesario considerar el balance de riesgos y beneficios y la respuesta obtenida al tratamiento inicial con inmuno-quimioterapia.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

6.2 Linfoma Folicular (LF)

6.2.1 Diagnóstico y estadificación

Tópico 4. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de Linfoma Folicular (LF).

El linfoma folicular (LF) afecta principalmente a los adultos, con un rango de edad de 55 a 59 años al momento de la presentación (22). En contraste con la mayoría de los otros cánceres hematológicos, es común en hombres y en mujeres por igual. En los Estados Unidos es dos a tres veces más común en los blancos que en los negros (129). La enfermedad rara vez se manifiesta en individuos menores de 20 años. El LF es el segundo linfoma más común del mundo (después del linfoma B difuso de célula grande LBDCG), y representa el 20% de todos los linfomas no Hodgkin (130). Constituye casi el 40 % de los linfomas no Hodgkin en los Estados Unidos y hasta el 70 % de los linfomas de "bajo grado"; es menos frecuente en otras partes del mundo, incluyendo el este y el sur de Europa, Asia y los países no industrializados. Anderson et al. (4), encontraron que el LF representó entre el 28% y el 33 % de linfomas en los Estados Unidos, Canadá, Londres y Ciudad del Cabo,, pero sólo el 17 % y el 18 % en Alemania y Francia, el 11% en Suiza, y el 8% en Hong Kong.

Clínicamente la mayoría de los pacientes son de edad avanzada y se presentan con enfermedad en estadio avanzado de la misma y tan solo el 15 a 20% se encuentran en estadios I o II al momento del diagnóstico. La mediana de supervivencia se ha estimado en 8 a 10 años. Suele preservarse el estado general del paciente, siendo la minoría los que presentan síntomas B o un estado funcional alterado al momento del diagnóstico. Los pacientes con linfoma folicular típicamente se presentan con ganglios linfáticos superficiales de tamaño pequeño a mediano que pasan en ocasiones inadvertidos. Todos los territorios superficiales comunes pueden estar comprometidos por la enfermedad. En algunos pacientes, los primeros síntomas son más insidiosos y se relacionan con el lento crecimiento de los ganglios linfáticos en zonas profundas, por lo general en los territorios infra diafragmático, retroperitoneo, mesentérico o las regiones ilíacas. En esos casos, los pacientes pueden quejarse de síntomas abdominales inespecíficos, mientras que la masa del tumor puede ser importante, con ganglios linfáticos individuales o confluentes. La mayor parte de los pacientes presenta compromiso linfático diseminado al momento del diagnóstico pese a tener escasos síntomas.
Las presentaciones extraganglionares puras son raras (aproximadamente 9% de los casos). En pacientes con enfermedad ganglionar diseminada, el compromiso extranodal (distinto al de la médula ósea) se observa hasta en el 20 % de los casos (131).

Los sitios más comunes de la enfermedad en estadio IV son la médula ósea y el hígado; este último se afecta entre el 42% al 60% de los casos (132). La mayoría de los pacientes probablemente tienen células neoplásicas circulantes en sangre periférica, pero menos del 10% son francamente leucémicos, condición que confiere una menor supervivencia libre de progresión y menor supervivencia global con

respecto a los pacientes sin fase leucémica y se constituye en un factor pronóstico independiente para menor tiempo a la progresión, principalmente por la presencia de más de 4.000 células neoplásicas/L (133). Las presentaciones no nodales involucran generalmente el bazo, el anillo de Waldeyer, la piel o el tracto gastrointestinal (principalmente en el duodeno), aunque se han informado casos raros de presentación como la poliposis linfomatosa del tracto intestinal (134).

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	*Se debe sospechar linfoma folicular en pacientes adultos con: Aparición de masas o adenopatías no asociadas a cuadros infecciosos locales, crecimiento gradual y sostenido en el tiempo no doloroso.* *Síntomas B: pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna.* *Hepato y esplenomegalia.* *Presencia de citopénias o linfocitosis* *Es necesario realizar una adecuada correlación entre la historia clínica, el examen físico, los estudios imagenológicos y los resultados de las biopsias para hacer un diagnóstico conclusivo.*

Tópico 5. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular

El diagnóstico definitivo de linfoma folicular requiere la toma de una muestra adecuada de tejido tumoral para su análisis (112). En presencia de linfadenopatía superficial la biopsia con aguja gruesa tiene un papel escaso, ya que la biopsia con aguja fina sirve para hacer clasificación y la biopsia escisional para confirmación. En caso de adenopatías de localización profunda, la biopsia con aguja gruesa guiada por tomografía axial computarizada o ultrasonografía tiene grandes ventajas entre otras una menor tasa de complicaciones y mayor probabilidad de lograr un diagnóstico final en casos de linfoma. Sin embargo, es necesario aclarar que en algunos casos el material obtenido es de calidad inferior a las muestras quirúrgicas y en un porcentaje de los pacientes será necesario hacer una biopsia quirúrgica para el diagnóstico definitivo.

Histológicamente el linfoma folicular se caracteriza por la infiltración por centrocitos y centroblastos, los cuales en la mayoría de los casos son idénticos a los de los centros germinales normales. En la mayoría de los casos, los centrocitos aparecen más monomorfos que los de los folículos normales, siendo la mayoría del mismo tamaño.

Los linfomas foliculares tienen un número variable de centroblastos, y la agresividad clínica del linfoma

aumenta con el número de centroblastos (135). Varios estudios han sugerido que el método de "conteo de células" de Mann y Berard es más reproducible y mejor para predecir el pronóstico que otros métodos de clasificación (136,137). Este método consiste en contar el número de centroblastos (células grandes nucleadas) por campo microscópico de alto poder (HPF) con magnificación de 40X en 10 a 20 folículos seleccionados al azar. Un caso con un máximo de 5 centroblastos/HPF es de grado 1; 6 y 15 centroblastos es de grado 2; y mayor de 15 centroblastos es de grado 3 (135).

La realización de estudios de inmunotipificación es fundamental en el diagnóstico del LF. El inmunofenotipo característico es: Inmunoglobulina de superficie (Sig)+, bcl-2+, CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, bcl-6+, CD5-, CD43- y CD21+, CD23+, CD35+ en las células dendríticas foliculares. La mayoría de los casos expresan la proteína asociada al centro germinal CD10; dicha expresión de CD10 es a menudo más fuerte en los folículos que en los centros germinales reactivos. También expresa invariablemente la proteína BCL6 nuclear en al menos una proporción de las células tumorales. El LF es típicamente negativo para CD5 y CD43.
Se han notificado casos raros de CD5 + LF (138). Prácticamente el 100 % de los linfomas foliculares tienen anomalías citogenéticas Entre el 75% y el 90 % tienen translocaciones que afectan a los brazos largos de los cromosomas 14 y 18; t (14;18) (q32; q21), que coloca el gen BCL2 en el cromosoma 18 bajo la influencia del promotor IGH en el cromosoma 14; pueden existir otras variantes como t (2;18) (p12; q21) y otras anormalidades adicionales como 17p13.

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	*Es necesario (en lo posible), obtener una muestra de tejido mediante biopsia escisional con el fin de garantizar la adecuada definición de la arquitectura tumoral y del grado citológico. En casos en que este tipo de biopsia no sea posible, una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes puede ser adecuada. En ningún caso el diagnóstico definitivo debe basarse en una biopsia por aspiración con aguja fina.* *Debe realizarse una revisión la patología por parte de un patólogo experto y realizar estudios de coloración básica e inmunohistoquímica para hacer el diagnóstico definitivo.* *La realización de estudios citogenéticos y moleculares mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o hibridación in situ fluorescente (FISH) en búsqueda de la translocación t (14;18) en tejido fresco o en parafina debe ser considerado en casos dudosos o de presentación atípica.*

Tópico 6. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular

En todos los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular (LF) es necesario realizar una estadificación completa para definir la extensión de la enfermedad al diagnóstico y evaluar el grado de respuesta al final de tratamiento. Los procedimientos mínimos requeridos para la estadificación de la enfermedad y previos al inicio del tratamiento son:

Historia clínica y examen físico: Una vez se tiene confirmado el diagnóstico histológico de LF se debe realizar una evaluación clínica exhaustiva, siendo fundamental efectuar una historia clínica completa donde se especifique el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de síntomas B; antecedentes personales y familiares y un examen físico completo donde se documente la presencia de adenopatías que describa sus características (localización, tamaño, consistencia, formación de conglomerados, etc.), así como la presencia de megalias u otros hallazgos de interés.

Laboratorio: debe realizarse hemograma completo y pruebas bioquímicas que incluyan como mínimo la medición de lactato deshidrogenasa (LDH), ácido úrico, beta 2 microglobulina, pruebas de función hepática (transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albumina), medición de creatinina, hormona tiroidea y serologías para descartar presencia de infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis C y hepatitis B (139).

Función cardíaca y renal: se recomienda medición de función cardiaca mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica y de función renal mediante medición de depuración de creatinina en orina de 24 horas o uso de gammagrafía de filtración glomerular.

Imagenología: la estrategia convencional para estadificación del linfoma folicular es mediante tomografías contrastadas de cuello, tórax y abdomino-pélvico (140,141) o si no es posible, realización de resonancia magnética nuclear con el fin de establecer de forma objetiva el volumen tumoral inicial, la extensión del tumor y para disponer de un resultado que permita comparar el grado de respuesta alcanzado después del tratamiento.

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) para establecer la extensión inicial del linfoma folicular ha venido en aumento (142). Un estudio prospectivo se encontró que los pacientes que aumentaron el número de ganglios comprometidos determinados por PET/CT con respecto a los estudios convencionales, tuvieron una supervivencia libre de progresión inferior (p=0.001) y de igual manera, los pacientes que pasaron de un estadio I o II a III o IV cuando fueron evaluados por PET/CT, mostraron una peor supervivencia libre de progresión (p=0.024) (143,144)

Biopsia de medula ósea: por una alta tasa de compromiso a este nivel el aspirado y biopsia de médula ósea es indispensable. Se ha reportado hasta un 42 % de pacientes que han sufrido afectación de la médula ósea, llegando en otros estudios hasta un 60% (132). Esta conducta cambia el estadio y por lo tanto la forma de revaloración de final de tratamiento. Idealmente la muestra debe tener una longitud

de 2.0 cm y deben analizarse al menos cuatro cortes diferentes (114,145).

Una vez se disponga de los resultados, es necesario clasificar al paciente de acuerdo al estadio y estratificar el riesgo con el fin de estimar tasas de respuesta y supervivencia. La estadificación debe realizarse mediante la clasificación de Ann Arbor revisada.

La herramienta recomendada para clasificación de los pacientes con linfoma folicular en grupos pronósticos es el índice pronóstico internacional de linfoma folicular (FLIPI). Los pacientes con un mayor número de factores pronósticos clínicos adversos según el FLIPI (edad mayor de 60 años, en estadio III o IV, más de cuatro puntos nodales, elevada concentración sérica de lactato deshidrogenasa, hemoglobina menor a 12 g/dl) pueden tener una supervivencia más corta que los pacientes que no presentan estos factores (6,27). Basados en la edad (> 60 años vs <60 años), estadio de Ann Arbor (III-IV vs I-II), nivel de hemoglobina (<120 g / L vs> 120 g / L),número de áreas nodales comprometidas (> 4Vs <4) y el nivel de LDH sérica (encima de lo normal vs normal o por debajo) es posible clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo: *riesgo bajo* (0-1 factor adverso, 36% de los pacientes: predice una supervivencia global a 5 años de 90.6% y a 10 años de 70.7%); *riesgo intermedio* (2 factores, 37% de los pacientes: predice una supervivencia global a 5 años de 77.6% y a 10 años de 50.9%), y *riesgo alto* (> 3 factores adversos, el 27% de los pacientes, con una supervivencia global a 5 años de 52.5% y a 10 años de 35.5%)

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	*Deben realizarse una historia clínica y examen físico completos.* *Deben realizarse pruebas de laboratorio que incluyan como mínimo la medición de lactato deshidrogenasa (LDH); ácido úrico, beta 2 microglobulina, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albúmina; depuración de creatinina; hormona tiroidea; serologías infecciosas para descartar presencia de infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C.* *Debe realizarse aspirado y biopsia de médula ósea en todos los casos.* *Debe realizarse tomografía axial computada (TAC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis o resonancia magnética nuclear en casos en que la TAC no sea posible. Para pacientes en estadio temprano (I o II) diagnosticados por estudios convencionales se debe considerar la realización de PET-CT.* *Todos los pacientes deberán ser clasificados según el índice pronóstico internacional para linfoma folicular FLIPI.*

6.2.2 Recomendaciones para el tratamiento del LF

Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular con baja carga tumoral	Rituximab	Observación	- Supervivencia global - Supervivencia libre de recaída - Tasa de recaída - Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos - Eventos adversos

Introducción

El tratamiento de pacientes con Linfoma Folicular ha sido indicado en la mayoría de los casos en pacientes con enfermedad sintomática al momento del diagnóstico. La disponibilidad de nuevos medicamentos con baja toxicidad, como es el caso del rituximab ha renovado el interés por la utilización de tratamientos de forma temprana en pacientes con enfermedad en estadio avanzado pero libres de síntomas, dado su potencial efecto en el tiempo a tratamiento o la supervivencia libre de progresión. La estrategia de observar y esperar (Watch and Wait), ha sido cuestionada a la luz de estudios observacionales que sugieren un beneficio de la terapia con rituximab en esta población específica de pacientes con una baja toxicidad (146,147). Para contestar la pregunta se realizó una revisión sistemática de la literatura cuyos resultados se presentan a continuación.

Resumen de la evidencia

Se realizó una revisión sistemática de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), que tuvieran como objetivo determinar la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular asintomáticos (baja carga tumoral). La estrategia de búsqueda arrojó 331 referencias iniciales. Posterior a la lectura de títulos y resumen, así como a la verificación de los criterios de inclusión y exclusión, se incluyó finalmente un ECA.

Ardesha et al. (148), evaluaron si el uso de rituximab podría retrasar la necesidad de quimioterapia o radioterapia en comparación con la conducta expectante y el efecto de esta estrategia en la calidad de vida en pacientes con linfoma folicular en estadios avanzados y baja carga tumoral (estadios 1, 2 y 3a) (1).

Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1: 1) a tres diferentes brazos: terapia de inducción con rituximab mantenimiento con rituximab o a observación; adicionalmente fueron estratificados por institución, grado, estadio, y edad. Se administró rituximab 375 mg semanales/m² durante 4 semanas

(Rituximab de inducción), o inducción con rituximab seguido de un programa de mantenimiento de 12 nuevas infusiones administradas a intervalos de 2 meses durante 2 años (rituximab de mantenimiento). Los principales criterios de valoración fueron el tiempo hasta el inicio del nuevo tratamiento y la calidad de vida en el mes 7 (es decir, 6 meses después de la finalización de la inducción rituximab). Todos los pacientes asignados al azar se incluyeron en el análisis del tiempo hasta el inicio del nuevo tratamiento sobre una base de intención de tratar. El brazo de solo inducción fue cerrado anticipadamente, por un análisis interno y se continuó solo con dos brazos. El estudio principal se ha completado y está en a largo plazo de seguimiento.

Resultados: Entre 15 de octubre 2004, y 25 de marzo de 2009, 463 pacientes fueron asignados al azar de 118 centros en el Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda, Turquía y Polonia. 252 pacientes fueron asignados al azar en el estudio de tres brazos originales (83 en el grupo de observación, 84 al grupo de inducción con rituximab, y 85 al grupo de mantenimiento con rituximab). En el estudio de dos brazos, 379 pacientes fueron asignados al azar entre el grupo de observación (n = 187) y el grupo de mantenimiento con rituximab (n = 192). La mediana de seguimiento para el estudio de dos brazos fue de 46 meses (38-50), y fue de 50 meses (48-58) para el estudio de tres brazos. La semana 4 se administró rituximab de inducción a todos los pacientes excepto en dos pacientes en el grupo de inducción con rituximab que sólo recibieron uno y tres infusiones, respectivamente, debido a la toxicidad. 156 (81%) de 192 pacientes en el grupo rituximab mantenimiento completó las 12 dosis de tratamiento de mantenimiento posterior.
Eventos adversos: 18 eventos adversos graves se produjeron en los dos grupos de Rituximab: nueve infecciones (grupo de inducción n=1, grupo de mantenimiento n=8), cinco alergias (grupo de inducción n=3, grupo de mantenimiento n=2), y cuatro neutropenias (todos en el grupo mantenimiento). Había cinco infecciones de grado 3 en el grupo rituximab de mantenimiento (dos neumonías, una meningitis viral, uno de-novo la infección por hepatitis B, y uno infección del tracto urinario). Había tres reacciones alérgicas de grado 3 como resultado broncoespasmo (grupo inducción n=1, grupo de mantenimiento con n= 2). Había cuatro neutropenias de grado 3 o 4 de en el grupo de mantenimiento con rituximab (un grado 3 y tres de grado 4). En ambos casos la recuperación de neutrófilos se produjo dentro de unos pocos días sin el uso de factor estimulantes de colonias de granulocitos.
Tasa de remisión: La tasa de remisión espontánea en el grupo de observación fue baja: 25 por mes, sólo 15 (12%) de 128 pacientes habían mostrado regresiones radiológicas más del 50% (es decir, la remisión total), sólo ocho (6%) de los pacientes tuvieron remisión completa espontánea. 162 (88%) de 184 pacientes en el grupo de mantenimiento con rituximab había tenido una respuesta a los 7 meses, al igual que 144 (83%) de los 173 a los 25 meses. Las respuestas completas se observaron en 109 (59%) de 184 pacientes en el mes 7 y en 130 (75%) de 173 pacientes al mes 25. El análisis de los 252 pacientes reclutados en el estudio de tres brazos mostró que había respuestas significativamente más generales en el grupo de rituximab de mantenimiento que en el grupo de inducción rituximab, tanto en el mes 7 (77/85 [91%] frente a 62/81 [77%], p = 0,043) y el mes 25 (67/80 [84%] frente a 43/75 [57%], p = 0,001). A los 3 años, el porcentaje estimado de los pacientes que no necesitan tratamiento nuevo fue del 46% (IC 95% 39-53) en el grupo de observación y el 88% (83-92) en el grupo de mantenimiento con rituximab.

Supervivencia libre de progresión: La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 24,1 mes (IC del 95%: 17,1-25,3) en el grupo de observación, pero no se ha alcanzó en el grupo de mantenimiento con rituximab.
La supervivencia libre de progresión a los 3 años fue del 36% (IC 95% 29-43) en el grupo de observación y el 82% (77-88) en el grupo de mantenimiento con Rituximab. En el estudio de tres brazos, 41 (49%) de 84 pacientes en el grupo de inducción rituximab había desarrollado ya sea enfermedad progresiva o habían muerto. La supervivencia libre de progresión a los 3 años fue de 60% (IC 95% 49-71) en el grupo de inducción con rituximab, que fue significativamente diferente de los otros dos brazos: HR 0,53 (95% CI 0,32-0,87, p = 0,011) para la comparación entre rituximab y mantenimiento inducción rituximab y HR 0,55 (0,37-0,83, p = 0,0034) para la comparación entre la inducción rituximab y observación). En el estudio de dos brazos, 28 (7%) de 379 pacientes habían muerto: 16 (9%) de 187 en el grupo de observación y 12 (6%) de 192 en el grupo rituximab mantenimiento.

Supervivencia global: La supervivencia global a los 3 años fue del 94% (IC 95% 90-98) para el grupo de observación y 97% (94-99) para el grupo de mantenimiento con rituximab, sin diferencias entre los dos grupos. Ocho pacientes murieron en el grupo de inducción con rituximab, dando una supervivencia global a los 3 años del 96% (IC del 95%: 92-100), sin diferencias entre los tres grupos. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento del estudio.

De la evidencia a la recomendación

Durante el panel hubo desacuerdo entre los expertos. Uno de los expertos opinó que no hay ninguna evidencia de mejoría en la supervivencia global y que otros estudios con otros medicamentos han demostrado que el tratamiento temprano no impacta la supervivencia en esta población y que un solo estudio no puede definir una recomendación con alto costo para el sistema. Sin embargo, en opinión de otros expertos y luego de la votación, se determinó que sí existe un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión que podría permitir sugerir su uso.

RECOMENDACIÓN 7.1	Se sugiere el tratamiento con monoterapia con rituximab semanal por 4 semanas, en pacientes adultos con Linfoma Folicular asintomáticos en estadio avanzado y con baja carga tumoral, ya que mejora la supervivencia libre de progresión y prolonga el tiempo a un nuevo tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 8. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Pregunta 5A Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular en Estadio I	1. Quimioterapia 2. Rituximab 3. Observación	Radioterapia de campo comprometido	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos
Pregunta 5B Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular en Estadio II, III y IV	1. Rituximab + quimioterapia	Quimioterapia o Radioterapia de campo comprometido	

Introducción

El linfoma folicular constituye el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente en los países occidentales y corresponde al 70% de los linfomas no Hodgkin indolentes. La presentación clínica en más del 80% de los casos es en estadios avanzados, sin embargo, la mediana de supervivencia global oscila entre los 7 y 10 años. A pesar de esto, aproximadamente el 10% de los casos progresan a un subtipo histológico más agresivo, principalmente linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande empeorando el pronóstico. Se considera que el linfoma folicular es una neoplasia linfoide de célula b de curso indolente pero incurable con las estrategias terapéuticas disponibles a la fecha. En general, la indicación para inicio de tratamiento se establece para los pacientes con alta carga tumoral, sin embargo, está por definirse, si el inicio temprano de tratamiento para los pacientes asintomáticos o de baja carga tumoral, mejora el pronóstico en esta población. A la fecha, no está clara la mejor estrategia terapéutica para los pacientes con linfoma folicular en estadio avanzado sintomáticos en primera línea, por lo que se hará una revisión sistemática de la literatura, con la intención de contestar esta pregunta.

Resumen de la evidencia

La búsqueda electrónica encontró 344 referencias y se obtuvieron dos referencias adicionales de otras fuentes. Luego de la selección por títulos y resúmenes y la eliminación de duplicados, fueron incluidos 22 estudios para revisión en texto completo de los cuales 17 fueron excluidos, quedando finalmente 5 ensayos clínicos incluidos en el análisis. Los resultados se presentan de acuerdo a las intervenciones realizadas por cada estudio.

MCP contra R-MCP

Herold M et al. (28), publicaron los resultados de un estudio que incluyó pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado no tratados previamente, con edades entre 18 y 75 años de edad. Se permitió incluir como subtipo histológico linfoma folicular, linfoma linfoplasmocítico y linfoma del manto en estadio III o IV por Ann Arbor, sintomáticos con indicación de tratamiento los cuales fueron aleatorizados de manera central a través de una lista de aleatorización, estratificado por subtipo histológico a quimioterapia MCP (Mitoxantrone, Clorambucilo y prednisona), o el mismo esquema combinado con rituximab (R-MCP).

***MCP*:** Los pacientes incluidos en este brazo recibieron quimioterapia MCP que consistía en mitoxantrona 8 mg/m2 iv los días 1 y 2, clorambucilo 3 mg/m2 3 veces al día oral los días 1 al 5 y prednisolona 25 mg/m2 oral día, los días 1 al 5. Los ciclos se repitieron cada 28 días hasta un máximo de 8 ciclos. Los pacientes que lograron respuesta en ambos brazos, recibieron interferón alfa 2b 4.5 millones de unidades 3 veces a la semana hasta la progresión de la enfermedad.

***R-MCP*:** Los pacientes asignados a este brazo recibieron el esquema MCP de igual forma que en el grupo control, asociado a rituximab 375 mg/m2 iv 2 días antes de la quimioterapia.

Se realizó una estadificación convencional con tomografías de cuello, tórax y abdomen-pelvis, estudio de médula ósea y laboratorios. Se revaloró la respuesta luego de 2 ciclos, a los 6 ciclos y 1 mes posterior a terminar el último ciclo. Continuaron seguimiento cada 2 meses por el primer año, cada 3 meses por el segundo año y posteriormente cada 6 meses.

El desenlace primario del estudio fue la tasa de respuesta global (ORR) definida como respuesta completa (CR) + respuesta parcial (PR). Sin embargo, para el cálculo de tamaño de muestra utilizaron la supervivencia libre de progresión (PFS).
Si bien incluyeron pacientes de varios subtipos histológicos, la población blanca para el análisis y evaluación de los desenlaces fueron los pacientes con linfoma folicular. Los desenlaces de eficacia en los pacientes con linfoma del manto y linfoplasmocítico fueron pre planeados como exploratorios. Calcularon el tamaño de muestra asumiendo una PFS del 45% a 4 años en el grupo manejado con MCP y una mejoría del 20% (PFS del 65% a 4 años) en el grupo R-MCP, que para lograr una potencia del 80% y una significancia a dos colas del 5%, requerían recolectar 216 pacientes con linfoma folicular. Planearon 2 análisis internos, el primero luego de la inclusión de los primeros 50 pacientes y el segundo después de incluir 124 pacientes con una significancia de p=0.0001. Para comparar ORR entre los grupos utilizaron el test de Fisher, y los desenlaces de tiempo al evento fueron determinados a través de curvas de Kaplan Meier y las diferencias establecidas por log rank test. El análisis de los resultados fue llevado a cabo por intención a tratar, y el análisis estadístico fue realizado con el software SAS. El estudio fue diseñado para continuar un periodo de observación de 4 años posterior al último ciclo de tratamiento del último paciente incluido.

Resultados:

El estudio fue llevado a cabo en 34 centros de Alemania, desde octubre de 1998 hasta septiembre de 2003. Finalmente incluyeron 201 pacientes con linfoma folicular (96 manejados con MCP y 105 con R-MCP). Las características de la población fueron similares en cada grupo excepto porque en el grupo R-MCP incluyeron más hombres. Aplicaron el FLIPI (Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular) de forma retrospectiva, y no hubo diferencias entre los grupos.

Respuesta: La respuesta global (ORR) fue superior en el grupo R-MCP del 92% con respecto al MCP 75%, p=0.0009. La CR fue del 50% en el brazo R-MCP con respecto al 25% en el grupo MCP, p=0.0004.

Supervivencia libre de progresión (PFS): La mediana de seguimiento fue de 47 meses. En los pacientes manejados con R-MCP se observó una prolongación significativa de la PFS, mediana no lograda vs 28.8 meses en los pacientes del grupo MCP, p<0.0001; PFS a 4 años en R-MCP del 71% con respecto a MCP del 40%.

Supervivencia libre de evento (EFS): Los pacientes manejados en el grupo R-MCP tuvieron una prolongación significativa de la EFS, mediana no lograda vs 26 meses en el grupo MCP, p<0.0001.

Supervivencia global: La mediana de supervivencia global (OS), no fue lograda en ninguno de los dos grupos. La tasa de OS a 4 años fue del 87% en el brazo R-MCP con respecto a 74% en el MCP, p=0.0096.

Toxicidad: Se observó mayor toxicidad global en el grupo R-MCP que en el grupo MCP (99% vs 86%, respectivamente). Así mismo, se reportaron más tasas de leucopenia grado 3 y 4 en el grupo R-MCP con respecto al MCP (72% vs 58%, respectivamente). Sin embargo, no se encontró diferencias significativas en las tasas de infección grado 3 y 4 entre los grupos, R-MCP 7% vs MCP 8%.

CHOP contra R-CHOP

Hiddemann et al. (26), realizaron un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado abierto fase III, el cual incluyó pacientes con linfoma folicular sintomáticos de 18 años o más, en estadio avanzado (III o IV), grado 1 o 2, que no hubieran recibido terapia previa lo que fueron aleatorizados a tratamiento con quimioterapia CHOP o el mismo esquema combinado con rituximab (R-CHOP).

CHOP: Los pacientes incluidos en este brazo recibieron ciclofosfamida 750 mg/m2 iv el día 1, doxorrubicina 50 mg/m2 iv el día 1, vincristina 1.4 mg/m2 (máximo 2 mg) iv el día 1, prednisona 100 mg/m2 vo los días 1 al 5. Se administró la terapia cada 3 semanas por 6 a 8 ciclos. Los pacientes que lograron respuesta completa (CR) luego de 4 ciclos recibieron solo 6 ciclos, el resto completo 8 ciclos.

R-CHOP: Los pacientes de este grupo recibieron el CHOP de igual forma y rituximab 375 mg/m2 iv el día antes de recibir la quimioterapia.

Hubo una segunda aleatorización, a terapia de altas dosis con dexaBEAM y TBI - Ciclofosfamida vs interferón mantenimiento en los pacientes menores de 60 años, que no es de interés para la revisión. Todos los pacientes mayores de 60 años que lograron respuesta con la terapia inicial, recibieron mantenimiento con interferón. La aleatorización se realizó de forma central computarizada en bloques permutados, estratificada por edad e IPI. El desenlace primario fue el tiempo a la falla terapéutica (TTF). Para el cálculo de tamaño de muestra, buscaron una reducción del riesgo de falla terapéutica del 50% con R-CHOP con respecto a los pacientes manejados con CHOP, con lo cual buscaban 148 eventos, y lo hicieron a través de un test secuencial triangular, en donde una vez superado el límite de diferencia significativa entre los grupos, el estudio terminaba y se analizaban los datos. Evaluaron desenlaces secundarios como la duración de la respuesta, respuesta completa, parcial y global, tiempo a la siguiente terapia y supervivencia global.

Resultados:
En junio de 2003, se encontró una diferencia significativa en TTF a favor de R-CHOP (p=0.001), por lo que el estudio fue parado de acuerdo con el protocolo en agosto 2003. Finalmente se incluyó para el análisis 205 pacientes manejados en el brazo CHOP y 223 para el brazo R-CHOP. En la tabla de las características de la población analizada, se observó una tendencia a tener mayor edad y más síntomas B los pacientes incluidos en el brazo CHOP.

Respuesta: Pacientes manejados con R-CHOP mostraron mayor respuesta global con respecto a los pacientes asignados a CHOP (96% vs 90%; p=0.011); sin embargo, no hubo diferencia significativa en respuesta completa entre los dos grupos (20% vs 17%).

Tiempo a la Falla del Tratamiento (TTF): Luego de 18 meses de observación, se encontró una reducción del riesgo de falla terapéutica en el grupo manejado con R-CHOP del 60% con respecto al grupo del CHOP, y una prolongación significativa del TTF (p<0.001) (29.7% de fallas en el grupo CHOP vs 12.5% en el grupo R-CHOP). Además, la duración de la respuesta fue superior en el grupo manejado con R-CHOP con respecto al CHOP (p=0.001). Posteriormente hicieron un análisis de subgrupos, evaluando los resultados en pacientes menores de 60 años y en mayores de 60 años, así como en pacientes con IPI 1 a 2 y en pacientes con IPI 3 a 5, encontrando resultados estadísticamente significativos a favor de R-CHOP.

Supervivencia Global (OS): La mediana de supervivencia global no fue lograda en ninguno de los grupos evaluados en un periodo de seguimiento de 3 años. La probabilidad de supervivencia global a 2 años fue de 95% en los pacientes manejados con R-CHOP con respecto a 90% en los del grupo CHOP (p=0.016).

Toxicidad: Se observó una mayor toxicidad hematológica específicamente en granulocitopenia grado 3 o 4 en los pacientes manejados con R-CHOP (63% de los ciclos) con respecto a los pacientes de CHOP (53% de los ciclos) p=0.01. Esta diferencia no fue clínicamente significativa, ya que las tasas de infecciones clínicamente documentadas y de neutropenia febril fueron similares. Se documentó reacción infusional por rituximab en el 7% de los ciclos

CVP contra R-CVP

Marcus et al. (7), realizaron un estudio que incluyo pacientes con linfoma folicular previamente no tratado, estadio III o IV sintomáticos los cuales fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 8 ciclos de quimioterapia CVP (Ciclofosfamida, vincristina, prednisona) o el mismo esquema con adición de rituximab (R-CVP). El 68% de los pacientes tratados con CVP y el 85% con R-CVP completaron los 8 ciclos de tratamiento. El tiempo a la falla del tratamiento (TTF) y el tiempo hasta la progresión (TTP) fueron significativamente prolongados en los pacientes que recibieron R-CVP en comparación con aquellos que recibieron solo CVP. La tasa de respuesta global fue mayor en el grupo R-CVP, pero la respuesta parcial fue mayor en los pacientes a los cuales solamente se les administró CVP. El análisis de regresión de Cox de TTP mostró que la adición de rituximab a CVP reduce el riesgo de experimentar progresión de la enfermedad en todos los subgrupos de pacientes (edad, IPI, lactato deshidrogenasa [LDH], etc.) en comparación con CVP solo. La supervivencia global a los 30 meses fue del 85% para CVP y 89% para R-CVP sin encontrarse diferencias significativas entre ellas.

R-Bendamustina contra R-CHOP

Rummel et al. (149), realizaron un estudio prospectivo de fase III, multicéntrico, aleatorizado en 81 centros de Alemania entre el 01 de septiembre 2003 y el 31 agosto de 2008. Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado histológicamente de linfoma de células del manto o linfoma no Hodgkin indolente, en estadio III o IV de la enfermedad, previamente no tratados. Mas del 50% de los pacientes incluidos en cada grupo tenía diagnóstico de linfoma folicular. Los pacientes eran inelegibles si tenían un historial de enfermedad cardiaca grave o malignidad anterior; inadecuada función hepática, renal o cardíaca; o infección con el VIH o la hepatitis B. Los pacientes fueron centralmente asignados aleatoriamente (1: 1) de acuerdo a una lista de asignación al azar para recibir bendamustina más rituximab o R-CHOP. La asignación al azar se estratificó por subtipo histológico de linfoma y no hubo enmascaramiento.

El brazo de bendamustina más Rituximab recibió Bendamustina intravenosa de 90 mg / m², se le dio más de 30-60 minutos los días 1 y 2 durante 4 semanas ciclo por hasta seis ciclos.

El brazo R-CHOP consistió en ciclos cada 3 semanas de ciclofosfamida 750 mg / m², doxorrubicina 50 mg / m², y vincristina 1 - 4 mg / m² (hasta un máximo dosis de 2 mg) en el día 1, y prednisona 100 mg por día durante 5 días, para un máximo de seis ciclos. Los pacientes en ambos grupos recibieron rituximab 375 mg / m² en el día 1 de cada ciclo, de acuerdo con el procedimiento estándar. No se dio ningún tratamiento de mantenimiento o consolidación.

Resultados

274 pacientes fueron asignados al grupo bendamustina más rituximab y 275 al grupo R-CHOP. Se excluyeron 35 pacientes, dejando a 514 pacientes para el análisis. Las dosis completas de tratamiento se dieron en el 95,9% de ciclos de bendamustina más rituximab y 88, 8% de R-CHOP.

Tasa de respuesta global: La tasa de respuesta global no fue diferente entre los grupos de tratamiento (242 de 261 pacientes (93%) en el grupo de bendamustina más rituximab vs 231 de 253 (91%) en el grupo de R-CHOP); Sin embargo, la tasa de respuesta completa fue significativamente mayor en los pacientes del grupo de bendamustina más rituximab (104 [40%] frente a 76 [30], p = 0 · 021). En el momento del análisis, 74 tratamientos de rescate se habían iniciado en el grupo de bendamustina más rituximab en comparación con 116 en el grupo de R-CHOP.

Supervivencia libre de progresión: La mediana de seguimiento para ambos grupos de tratamiento en el momento del análisis fue 45 meses (29-57). A lo largo del seguimiento, se observó 103 (39%) eventos en el grupo bendamustina más rituximab y 143 (57%) en el grupo R-CHOP. La terapia con bendamustina más rituximab prolonga significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con R-CHOP.
Supervivencia global: La supervivencia global no fue diferente entre los grupos de tratamiento; 43 pacientes murieron en el grupo bendamustina más rituximab en comparación con 45 en el grupo de R-CHOP. La mediana de supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los grupos.

Toxicidad: Los pacientes en el grupo de bendamustina más rituximab tuvieron menos efectos tóxicos que aquellos en el grupo de R-CHOP, con eventos adversos graves que ocurrieron en 49 (19%) y 74 (29%) de los pacientes. Los efectos hematológicos tóxicos fueron significativamente menores en los pacientes del grupo bendamustina más Rituximab que en los del grupo de R-CHOP, con frecuencias más bajas de leucopenia grado 3-4 (p <0 · 0001) y neutropenia (p <0 · 0001). No se observó ningún caso de interés de la trombocitopenia o anemia en ninguno de los grupos, pero el uso de G-CSF se redujo significativamente en el grupo de bendamustina más rituximab en comparación con el grupo de R-CHOP (58 ciclos [4%] frente 282 ciclos [20%]; p <0 · 0001).

Infecciones: Las infecciones de cualquier grado eran significativamente menos frecuentes en los pacientes del grupo de bendamustina más rituximab que en los del grupo de R-CHOP. Las complicaciones infecciosas graves con resultado de muerte fueron menos frecuentes en el grupo de bendamustina más rituximab: un paciente falleció por sepsis en comparación con cinco en el grupo de R-CHOP. Los efectos neurotóxicos, específicamente por neuropatía periférica, fueron significativamente menos frecuente en el grupo de bendamustina más Rituximab; por el contrario, reacción cutánea eritematosa asociada a medicamentos (urticaria, erupción) fue más frecuente en los pacientes que recibieron rituximab bendamustina más que en los que recibieron R-CHOP. Irritaciones de la piel, que surgieron en combinación con fiebre, se evaluaron como reacciones alérgicas en más pacientes en el grupo de bendamustina que en el grupo R-CHOP.

Se registraron 20 neoplasias secundarias en el grupo bendamustina más rituximab en comparación con 23 en el grupo de R-CHOP, con una malignidad hematológica en cada grupo (un caso de síndrome

mielodisplásico en el grupo bendamustina más rituximab y una de la leucemia mieloide aguda en la R-grupo CHOP).

Bendamustina – Riuximab contra R-CHOP / R-CVP

Flinn et al (150), realizaron un estudio aleatorizado, de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de bendamustina más rituximab (BR) contra un régimen de quimioterapia estándar R-CHOP o R-CVP que incluyó para los pacientes con linfoma indolente, incluido linfoma folicular o linfoma de células del manto. Los pacientes fueron asignados al azar al tratamiento abierto ya sea con BR o la terapia estándar en una relación 1: 1. Los pacientes pertenecían a los centros clínicos de Canadá, Estados Unidos, Brasil, Perú, México, Australia, y Nueva Zelanda y fueron aleatorizados para recibir BR (n=224) o la terapia estándar (R-CHOP / R-CVP, n=223) durante 6 ciclos; 2 ciclos adicionales se le permitió a discreción del investigador (5).
Ingresaron al estudio pacientes mayores de 18 años, con linfoma no Hodgkin indolente CD20-positivo con uno de las siguientes histologías: linfoma folicular (grado 1 o 2), linfoma linfoplasmacítico, de la zona marginal esplénica linfoma de células B, linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a la mucosa tipo, la zona marginal nodal Linfoma de células B, o MCL. Los pacientes fueron asignados al azar al tratamiento abierto ya sea con BR o la terapia estándar en una relación 1: 1. La aleatorización también se estratificó para el tratamiento estándar predeterminado (R-CHOP del investigador o R-CVP) y por tipo de linfoma (NHL indolente o MCL).

Brazo BR: Seis ciclos fueron planeados para todos los grupos de tratamiento, con un máximo de 8 ciclos. En el brazo de BR, se administró rituximab por vía intravenosa a 375mg/m2 en el día 1 de acuerdo con procedimientos estándar en cada centro. Después de la administración de rituximab, se administró bendamustina por vía intravenosa durante 30 minutos a una dosis de 90 mg/m2/d en los días 1 y 2. Los ciclos de BR se repitieron cada 28 días.

Terapia estándar: En el brazo de terapia estándar, se administró rituximab por vía intravenosa a 375 mg/m 2 el día 1, ciclofosfamida por vía intravenosa a 750 mg/m2 (con la opción de 1000 mg/m2 para los pacientes asignados a R-CVP) en el día 1, vincristina por vía intravenosa a 1,4 mg/m2 (Máximo de 2mg) en el día 1, y prednisona vía oral a 100 mg/d en los días 1 a 5; pacientes asignados al R-CHOP también recibieron doxorubicina por vía intravenosa a 50 mg/m 2 el día 1. Los ciclos de R-CHOP o R-CVP se repitieron cada 21 días. Durante el período de evaluación de la respuesta al tratamiento con BR o la terapia estándar (es decir, antes del período de seguimiento), ningún paciente recibió rituximab de mantenimiento.

Resultados:
En la población de pacientes evaluables, había 213 pacientes en el BR del grupo de tratamiento y 206 pacientes en el grupo de tratamiento de terapia estándar. La terapia BR no fue inferior a la terapia estándar.

Tasa de remisión completa (RC): La tasa de remisión completa fue de 31% en el grupo de tratamiento con BR y el 25% en el grupo de tratamiento de terapia estándar pero no fue estadísticamente superior la BR a la terapia estándar (P=0,1269). La respuesta global fue del 97% para el grupo de tratamiento con BR y el 91% para el grupo de tratamiento de terapia estándar, que fue estadísticamente superior para el grupo de tratamiento BR.
Los análisis del tratamiento por estrato mostraron tasas de RC más altas para BR en comparación con R-CHOP (p=0,197) y R-CVP (P=0.054), y tasas de respuesta global del 96% (IC95%:89,8-98,9) para BR en comparación con el 96% (IC95%: 89,8-98,9) para R-CHOP y 97% (IC del 95%: 92.6- 99.5) para BR comparado con el 86% (IC 95%: 78,3-92,1) de R-CVP

Eventos adversos: Entre los acontecimientos adversos no hematológicos más frecuentes de cualquier grado, los regímenes de quimioterapia estándar con rituximab (R-CHOP/R-CVP) se asociaron con una incidencia significativamente mayor de la neuropatía periférica, parestesias y alopecia en comparación con BR. El régimen de tratamiento R-CVP se asoció con una incidencia significativamente mayor de estreñimiento y el régimen BR se asoció con una incidencia significativamente mayor de hipersensibilidad a fármacos, vómitos y náuseas en comparación con el régimen de R-CVP. La incidencia de infecciones no fue estadísticamente diferente en los distintos grupos de tratamiento. La incidencia de infecciones oportunistas fue ligeramente mayor en los pacientes que recibieron BR (10%) vs R-CHOP (7%) y en pacientes que reciben BR (12%) vs R-CVP (9%).

De la evidencia a la recomendación

Se consideró que con base en la evidencia presentada se debe recomendar que los pacientes con linfoma no Hodgkin B folicular en estadio avanzado sintomáticos, reciban tratamiento con rituximab asociado a la terapia de primera línea. Adicionalmente se acordó que la mejor opción de tratamiento es el esquema de quimioterapia CHOP asociado a rituximab por 6 ciclos aplicados cada 21 días. Los expertos recomendaron el tratamiento con el régimen de bendamustine con rituximab como una opción para pacientes que no se consideren candidatos al tratamiento con quimioterapia R-CHOP por tener contraindicación para el uso de antracíclinas o un riesgo elevado de complicaciones infecciosas en razón de sus características clínicas.

RECOMENDACIÓN 8.1	Se recomienda que los pacientes con linfoma folicular en estadio avanzado sintomáticos, reciban tratamiento con rituximab asociado a la terapia de primera línea con quimioterapia, porque mejora las tasas de remisión y la supervivencia global y libre de progresión
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

RECOMENDACIÓN 8.2	Se recomienda el tratamiento con el esquema de quimioterapia CHOP en combinación con rituximab (R-CHOP) por 6 ciclos, aplicados cada 21 días en pacientes adultos con linfoma folicular sintomático, porque se relaciona con mayores tasas de respuesta y supervivencia
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 8.3	Se recomienda el tratamiento con el régimen de bendamustina en combinación con rituximab en pacientes adultos con linfoma folicular sintomático y que presenten alguna contraindicación para el uso de antraciclinas o un riesgo elevado de complicaciones infecciosas, porque dicho esquema se relaciona con una menor toxicidad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de mantenimiento más efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en	Mantenimiento	Observación	- Supervivencia global - Supervivencia libre de Recaída Supervivencia libre de eventos - Eventos adversos

Introducción

A pesar de que el linfoma folicular ha sido considerado una enfermedad incurable, se ha reportado que la quimioterapia en pacientes con estadios avanzados, complementada con terapia de mantenimiento con medicamentos que activen el sistema inmune (en especial rituximab) mejoran la supervivencia comparado con quimioterapias sin adición de estos medicamentos(151,152). La afirmación anterior parece tener diferencias en escenarios donde existe baja carga tumoral. Por otro lado, la utilización de rituximab en el escenario de mantenimiento en pacientes que se encuentran en rescate (ya habían sido

tratados con un esquema de quimioterapia), también ha mostrado efectos positivos, principalmente en supervivencia libre de progresión y es necesario definir de manera precisa cuál es el esquema de mantenimiento más efectivo en cada escenario.

Resumen de la evidencia

Se realizó una revisión sistemática de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), que tuvieran como objetivo determinar la efectividad y seguridad del rituximab como terapia de mantenimiento en pacientes adultos con linfoma folicular en remisión completa o parcial. La estrategia de búsqueda arrojó 256 referencias iniciales, posterior a la lectura de títulos y resúmenes, así como a la verificación de los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron finalmente 7 ECAs. El grupo elaborador definió la existencia de tres escenarios: mantenimiento en pacientes en remisión luego de tratamiento de primera línea, mantenimiento en pacientes en remisión luego de tratamiento para recaída y mantenimiento en pacientes en remisión luego de trasplante autólogo.

Escenario 1: Mantenimiento luego de tratamiento de primera línea

En el mantenimiento de pacientes con linfoma folicular luego de tratamiento en primera línea con inmunoquimioterapia, se presentan dos escenarios clínicos: los pacientes que fueron tratados por tener enfermedad sintomática y los pacientes que fueron tratados cuando estaban asintomáticos.

Salles et al. (153), evaluaron la efectividad de 2 años de mantenimiento con rituximab después de quimioterapia de primera línea, en pacientes sin tratamiento previo y con necesidad de terapia sistémica. En total, 1217 pacientes recibieron uno de tres habituales regímenes de inducción con inmunoquimioterapia. De estos, 1019 pacientes alcanzaron una respuesta completa o parcial y fueron asignados aleatoriamente a recibir terapia de mantenimiento con rituximab durante dos años (375 mg/m2 cada ocho semanas) o a observación. El desenlace principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y el análisis se realizó por intención a tratar. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la SLP fue de 74.9% (IC95% 70.9-78.9) en el grupo de rituximab y de 57.6% (IC95% 53.2-62.0) en el grupo de observación (HR 0.55, IC95% 0.44-0.68, p<0.0001). No existieron diferencias en la supervivencia global entre los dos grupos. La calidad de la evidencia fue buena.

Ardeshna et al. (148), evaluaron pacientes con linfoma folicular en estadios avanzados y baja carga tumoral (estadios 1, 2 y 3a), asintomáticos, los cuales fueron aleatorizados a uno de tres grupos: terapia de inducción con rituximab, inducción con rituximab seguida de terapia de mantenimiento o a observación. Los desenlaces primarios fueron momento de inicio del nuevo tratamiento y calidad de vida. El brazo de solo inducción fue cerrado anticipadamente, por un análisis interino y se continuó solo con dos brazos. Se encontraron diferencias significativas en el tiempo a inicio de una nueva terapia (46% de os pacientes en el brazo de observación y espera no requirieron terapia a los 3 años de seguimiento, mientras que esto sucedió en el 88% de los pacientes del brazo de mantenimiento con rituximab, (HR 0.21, IC95% 0.14-0.31)).

La calidad de la evidencia fue buena. Un estudio a partir del cual se realizaron dos publicaciones mostró resultados de mediano y largo plazo en un grupo de pacientes que habían recibido o no tratamiento previo con quimioterapia, los cuales recibieron una fase de inducción con rituximab semanal por 4 semanas y aquellos que lograron enfermedad estable o respuesta completa o parcial, fueron aleatorizados a observación o tratamiento con rituximab de mantenimiento por 4 dosis (154).

Con una mediana de seguimiento de 9.5 años, la mediana de supervivencia libre de evento (EFS), fue de 13 meses en el grupo de observación y se prolongó a 24 meses en el grupo de tratamiento con rituximab de mantenimiento ($p < 0.001$). De los 51 pacientes incluidos que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia y que luego del tratamiento de inducción fuero aleatorizados al brazo de mantenimiento, 45% permanecían libres de eventos a 8 años.

Escenario 2: Mantenimiento en pacientes en remisión luego de tratamiento para recaída

Ghielmini et al. (155), compararon observación con el tratamiento prolongado con rituximab en 202 pacientes con linfoma folicular diagnosticado *de novo* o en recaída. Todos los pacientes recibieron una fase de inducción, correspondiente a rituximab 375 mg/m2 semanalmente en cuatro oportunidades. Los pacientes que respondieron o con enfermedad estable a la semana 12 (n=151) fueron aleatorizados a observación o administración prolongada con rituximab (cada 2 meses durante ocho meses). Con una mediana de seguimiento de 35 meses se encontraron diferencias en EFS de 12 meses en el brazo de tratamiento estándar en comparación con 23 meses en el brazo de tratamiento prolongado (p=0.02). Nivel de evidencia: aceptable.

Martinelli et al. (154), mostraron resultados de seguimiento a más largo plazo, sobre el estudio de Ghielmini. El 68% de los pacientes incluidos, había recibido tratamiento previo con quimioterapia. Los pacientes recibieron la fase de inducción con rituximab como agente único y si no progresaron fueron asignados aleatoriamente a observación o tratamiento con 4 dosis adicionales de rituximab a intervalo de dos meses (exposición prolongada). La mediana de seguimiento fue de 9.5 años. La de EFS fue de 13 meses para el brazo de observación y 24 meses para el brazo de exposición prolongada (P<0.001). A 8 años, 5% de los pacientes en el grupo de observación y 27% en el grupo de exposición prolongada se encontraba libre de eventos. En un análisis multivariado el único factor pronóstico favorable para el tiempo de EFS, fue la terapia prolongada con rituximab (HR 0.59; IC95% 0.39-0.88; P=0.009). No se observó toxicidad a largo plazo debido a rituximab. Calidad de la evidencia: aceptable.

Fostpointer et al. (156), realizaron un estudio en el que incluyeron pacientes con linfoma folicular o linfoma de células del manto, los cuales fueron aleatorizados a 4 ciclos de fludarabina, ciclofosfamida o mitoxantrona (FCM) solo o combinado con rituximab (R-FCM).
Los pacientes que respondieron fueron aleatorizados a mantenimiento con rituximab o a observación. La primera aleatorización fue parada anticipadamente debido a que la terapia R-FCM demostró mejores resultados. La duración de la respuesta fue prolongada significativamente luego con el mantenimiento con rituximab luego de tratamiento con R-FCM con una mediana no alcanzada en el grupo de tratamiento contra 16 meses en el de observación (P=0.001). Este efecto se observó cuando se

analizaron los pacientes con linfoma folicular (P=0.35) y linfoma del manto (P=0.049) de forma separada. Calidad de la evidencia: aceptable.

Hochster et al. (157), evaluaron si el rituximab como terapia de mantenimiento (MR), después de la quimioterapia estándar, mejoraba la supervivencia libre de progresión (SLP) en un grupo de pacientes con linfoma indolente en estadios avanzados. Los pacientes en estadio III-IV con enfermedad estable o que respondieron a quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), fueron asignados aleatoriamente a un grupo de observación (OBS) o a un grupo de terapia de mantenimiento (MR), en el cual se suministró 375 mg/m2 una vez por semana durante 4 semanas. La mediana de supervivencia libre de progresión a SLP a 3 años después de la aleatorización fue de 64% en MR y de 33% en OBS en pacientes con linfoma folicular (HR=0.4; p<0.0001). Esta diferencia fue independiente del Índice Internacional de Pronóstico de Linfoma Folicular, carga tumoral, enfermedad residual o histología. Calidad de la evidencia: aceptable.

Escenario 3: Mantenimiento en pacientes luego de trasplante autólogo

Pettengell et al. (158) realizaron un ensayo aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad del rituximab como purga *in vivo* antes y como tratamiento de mantenimiento inmediatamente después quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo (HDC-ASCT) en pacientes con recaída de linfoma folicular (FL). La población se conformó por pacientes con recaída que lograron remisión parcial o completa con quimioterapia de rescate. Mediante un diseño factorial se aleatorizaron pacientes al grupo de purga con rituximab (P+; 375 mg/m2 una vez por semana durante cuatro semanas) o al grupo de no purga (NP) antes de HDC-ASCT y al grupo de mantenimiento con rituximab (M+; 375 mg/m2 una vez cada dos meses por cuatro infusiones) o al grupo de (NM).
Con una mediana de seguimiento de 8.3 años, la SLP a 10 año fue de 48% para el grupo de purga y 42% para el grupo de NP (p=0.18). El tratamiento de mantenimiento mostró efectos significativos en la SLP a 10 años (PFS, 54 % en M+, 37 % en NM; HR, 0.66; IC95%, 0.47-0.91; P= 0,01). Calidad de la evidencia: aceptable.

La revisión de la literatura muestra ventajas del mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular tanto luego del tratamiento de primera línea como de terapia de rescate.

En general las ventajas se observan en supervivencia libre de progresión o supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, la supervivencia global no muestra mejorías significativas entre la terapia de mantenimiento o la observación

De la evidencia a la recomendación

Se consideró que, con base en la evidencia presentada, el mantenimiento con rituximab se puede recomendar por sus beneficios en supervivencia libre de progresión o enfermedad, aunque se resalta que no se demostró beneficio en la supervivencia global posiblemente requiriendo un mayor tiempo de seguimiento.

RECOMENDACIÓN 9.1	Se recomienda el mantenimiento con rituximab a una dosis de 375 mg/m2 IV cada 8 semanas por 12 dosis para los pacientes adultos con linfoma folicular que lograron al menos respuesta parcial al tratamiento de primera línea quimioterapia sistémica.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

RECOMENDACIÓN 9.2	Se sugiere el mantenimiento con rituximab a una dosis de 375 mg/m2 IV semanal por 4 semanas, 3 meses posterior a terminado el último ciclo de quimioterapia y repetir la misma dosis semanal por cuatro semanas luego de 9 meses de terminado el último ciclo de tratamiento en pacientes adultos con linfoma folicular que lograron al menos respuesta parcial luego de tratamiento de rescate y que no vayan a ser sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 9.3	Se sugiere el mantenimiento con rituximab a una dosis 375 mg/m2 IV cada 8 semanas por 4 dosis, iniciado al día 30 del trasplante en pacientes adultos con linfoma folicular sometidos quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor

Pregunta 10. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída	Monoterapia: Rituximab Rituximab + Quimioterapia	Esquemas basados en Fludarabina + rituximab	- Supervivencia global - Supervivencia libre de - recaída - Tasa de remisión - completa - Tasa de recaída - Supervivencia global de - acuerdo a factores - pronósticos - Eventos adversos
	Radioimmunoterapia (tositumomab o ibritumomab)		

Introducción

El linfoma folicular constituye el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente en los países occidentales y corresponde al 70% de los linfomas no Hodgkin indolentes. La presentación clínica en más del 80% de los casos es en estadios avanzados, sin embargo, la mediana de supervivencia global oscila entre los 7 y 10 años. A pesar de esto, aproximadamente el 10% de los casos progresan a un subtipo histológico más agresivo, principalmente linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande empeorando el pronóstico. Se considera que el linfoma folicular es una neoplasia linfoide de célula B de curso indolente pero incurable con las estrategias terapéuticas disponibles a la fecha.

Para definir cuál es la estrategia de rescate más efectiva y segura en pacientes con Linfoma Folicular, se realizó una búsqueda sistemática cuyos resultados se presentan a continuación

Resumen de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en bases de datos electrónicas que arrojó 444 estudios. Inicialmente se removieron duplicados, se valoraron por títulos y resumen y se escogieron 8 artículos que fueron evaluados a texto completo. De estos finalmente se incluyeron cuatro estudios que corresponden a ensayos clínicos controlados fase 3. Los estudios se excluyeron porque correspondían a artículos que revisaron otros esquemas, o eran estudios fase I y II.
Coiffier et al. (159), realizaron un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado en 164 centros que incluyó pacientes mayores de 18 años, con linfoma folicular grado I o II; con al menos una lesión medible y que presentaran recaída o progresión después de tratamiento. Los pacientes fueron

asignados al azar para recibir cinco ciclos de tratamiento con rituximab solo o en combinación con bortezomib, administrado mediante inyección intravenosa en los días 1, 8, 15, y 22 de cada ciclo. Tras una mediana de seguimiento de 33,9 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP), fue de 11,0 meses en el grupo de rituximab y 12,8 meses en el grupo de rituximab más bortezomib. Las tasas de SLP estimadas a 2 años fueron 23,5% y 31,2%, respectivamente y este beneficio se observó en pacientes menores de 65 años, pero no en los pacientes mayores de 65 años (p = 0,353). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 11,3 meses en el grupo rituximab y 13,3 meses en el grupo bortezomib más rituximab; la mediana de tiempo hasta el próximo tratamiento fue de 17,7 meses y 23,0 meses respectivamente. La mediana de la supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los; las tasas de supervivencia a 1 año fueron 90,5% en el grupo de rituximab y 90,1% en el grupo de bortezomib más rituximab.

Forstpointner et al. (53), realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, de fase 3 en pacientes con linfoma folicular o linfoma del manto en recaída. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrone en ciclos de 4 semanas, o al mismo esquema con adición de rituximab en el día 1. Los pacientes que lograron respuesta completa o parcial después de FCM o R-FCM, respectivamente, fueron aleatorizados a mantenimiento con rituximab u observación. De 128 pacientes evaluables, 62 fueron asignados al azar para la FCM y 66 para R-FCM. La tasa de respuesta global fue superior en el grupo de pacientes tratado en el brazo de R-FCM (79% (33% de remisión completa RC, 45% de remisión parcial RP)), comparado con el brazo de tratamiento sin rituximab (58). Para el grupo total de pacientes, la supervivencia global y libre de progresión fue superior en el grupo tratado en el brazo con adición de rituximab (PFS P=0.0381; OS P=0.0139), pero en el grupo de pacientes con linfoma folicular solo se encontró mejoría en la supervivencia libre de progresión (P=0.0139).

Oers et al. (160) realizaron un estudio aleatorizado fase 3 de etiqueta abierta, el cual incluyó pacientes con linfoma folicular grado 1 a 3 con enfermedad refractaria o en recaída luego de un máximo de dos líneas de quimioterapia sistémica que no contuvieran antraciclinas, los cuales fueron aleatorizados a un régimen de inducción con quimioterapia CHOP o el mismo esquema con adición de rituximab en el día 1 de cada ciclo. Los pacientes que respondieron al ciclo 3 de tratamiento, recibieron otros 3 ciclos del tratamiento asignado y aquellos que lograron respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) después de 6 ciclos de tratamiento, fueron sometidos a una segunda asignación aleatoria a ningún tratamiento adicional (observación) o al tratamiento de mantenimiento con rituximab (375 mg/m2 por vía intravenosa una vez cada 3 meses hasta la recaída o para un máximo de 2 años).
Las tasas de respuesta fueron del 72,3% y el 85,1% después del tratamiento con CHOP y R-CHOP inducción, respectivamente. La tasa de RC fue del 15,6% en pacientes tratados con CHOP y del 29,5% en los pacientes tratados con R-CHOP. La tasa de respuesta parcial fue de 56,7% en el grupo CHOP y del 55,6% en el grupo R-CHOP. Con una mediana de seguimiento de la primera aleatorización de 39,4 meses, la mediana de SLP fue de 20,2 meses en el grupo CHOP frente a 33,1 meses en el grupo de R-CHOP. La supervivencia global a 3 años desde la primera aleatorización fue 71.9% en el Brazo CHOP y del 82,5% en el grupo R-CHOP.

Zinzani et al. (161), realizaron un ensayo aleatorizado de fase 3 en pacientes con linfoma folicular en recaída el cual incluyó pacientes mayores de 18 años, con linfoma folicular grado 1 o 2, mínimo una lesión medible, y recaída o progresión documentada después de la terapia previa. Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) a bortezomib-rituximab o monoterapia con Rituximab. La tasa de respuesta global fue del 59% en el brazo bortezomib-rituximab frente a 37% en Rituximab solo; la tasa de respuesta completa fue del 13% frente a 6%, y la tasa de respuesta duradera fue de 45% frente a 26% respectivamente. La mediana de SLP fue de 9,5 frente a 6,7 meses con bortezomib-rituximab frente a rituximab; la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 10,9 frente a 6,8 meses; la mediana de tiempo hasta el próximo tratamiento anti-linfoma fue de 14,8 frente a 9,1. La tasa de supervivencia global a 1 año fue del 83,1% frente a 76,6% con bortezomib-rituximab frente a rituximab. En general, el 51% de los pacientes tratados con bortezomib-rituximab y 32% con rituximab informaron eventos adversos de grado ≥3, incluyendo neutropenia (18%, 6%), anemia (4%, 5%), diarrea (8%, 0%), trombocitopenia (5%, 2%) y neuropatía sensorial (1%, 0%).

De la evidencia a la recomendación

Se consideró que los pacientes con linfoma folicular recaídos o refractarios a una terapia previa, se benefician de recibir rituximab el día 1 de cada ciclo de la terapia de rescate.
Con base en la evidencia existente, no está claro el mejor esquema de quimioterapia para los pacientes con linfoma folicular refractarios o recaídos a una terapia previa. Se consideró como la mejor opción terapéutica el esquema R-FCM con base en las altas tasas de respuesta y la prolongación de la supervivencia libre de progresión, pero el panel resalta la alta toxicidad de este esquema de tratamiento lo cual puede limitar su uso en algunos pacientes.

Se recomendó como una opción definida por consenso de expertos, el esquema rituximab combinado con bortezomib o bendamustine, para los pacientes con intolerancia y comorbilidad que tengan contraindicación para la fludarabina, o combinaciones con antraciclinas y que no hayan recibido estos esquemas en primera línea.

RECOMENDACIÓN 10.1	Se recomienda la adición de rituximab a una dosis de 375 mg/m2 iv el día 1 de cada ciclo de la terapia de rescate en pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractarios al tratamiento inicial porque mejora las tasas de respuesta y la supervivencia global y libre de progresión.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

RECOMENDACIÓN 10.2	Se sugiere la utilización de esquemas de quimioterapia combinada con rituximab para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular dado que mejora las tasas de respuesta y supervivencia libre de enfermedad. Debido a la heterogeneidad de los estudios no se recomienda uno en particular. (Ver texto)
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea, en pacientes con Linfoma Folicular?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Folicular	Trasplante autólogo MO	Quimioterapia	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Eventos adversos
	Trasplante alogénico MO	Quimioterapia	

Introducción

Dentro del manejo del linfoma folicular, la terapia de alta dosis con trasplante autólogo de células madre (TACM) se ha utilizado cada vez más en la última década. La razón para esto es que la sensibilidad de las células tumorales a altas dosis de radio-quimioterapia podría ser mejor si se administra durante el curso temprano de la enfermedad comparado con la administración después de múltiples ciclos de terapia citotóxica, donde la movilización de células madre puede fracasar. Existe incertidumbre respecto al momento en que el trasplante autólogo debe ser indicado como una estrategia de tratamiento en pacientes con linfoma folicular.

Lo anterior justifica la realización de procesos sistemáticos que permitan determinar la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea en el tratamiento de estos pacientes.

Resumen de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática de la literatura donde se encontraron 337 estudios. Inicialmente se seleccionaron artículos por títulos y resumen, de donde se escogieron 13 artículos y de estos finalmente se seleccionó un estudio que corresponde a un ensayo clínico de calidad aceptable.

Las principales razones por las cuales se excluyeron los estudios fueron: el estudio correspondía a un diseño diferente a un ensayo clínico controlado, la intervención no permitía determinar la efectividad o seguridad del trasplante únicamente, sino era una intervención compleja o porque el grupo de comparación no era el adecuado.

Tomblyn et al. (162) realizaron un ensayo clínico que compara la eficacia del trasplante de células hematopoyéticas (HTC, por sus siglas en inglés) autólogo y alogénico en pacientes con linfoma folicular en recaída sensible a la quimioterapia de rescate. La asignación al tratamiento se realizó por asignación biológica, es decir, los pacientes con un hermano HLA compatible fueron asignados al brazo HCT alogénico y los que no tenían un hermano compatible fueron asignados al brazo HCT autólogo. Inicialmente todos los pacientes recibieron quimioterapia con rituximab 375 mg/m2 por vía intravenosa en los días 1 y 8 y ciclofosfamida 4000 mg/m2 por vía intravenosa el día 2 hasta la semana 6.

- HCT autólogo: Recibieron filgrastim 10 mg/kg/día por vía subcutánea como una dosis diaria única o dividida, a partir de 2 días después de ciclofosfamida y continuando hasta que se completó la leucoféresis. Los pacientes recibieron irradiación corporal total o una sola quimioterapia de acondicionamiento.

- HTC alogénico: Recibieron filgrastim 5 mg/kg/días después de ciclofosfamida hasta que el recuento absoluto de neutrófilos fuera ≥ 500 /mm3 durante 3 días, profilaxis con tacrolimus 0.09 mg/kg/día por vía oral, basado en el peso corporal, se inició el día 2, con ajuste para mantener un nivel sérico mínimo de 5-15 ng/ml y metotrexate 5 mg/m2/día por vía intravenosa en los días 11, 13 y 16.En total fueron incluidos 30 pacientes, 8 pacientes (27 %) tenían un hermano con HLA idéntico y fueron asignados al brazo HCT alogénico y 22 pacientes (73 %) fueron asignados al brazo HCT autólogo. Dos pacientes (un autólogo y un alogénico) abandonaron antes del inicio de la terapia y en uno del brazo autólogo no se puedo obtener el mínimo de células para el trasplante.

- **Respuesta al trasplante**: De los 20 pacientes que recibieron HCT autólogo, 12 (60 %) estaban en remisión completa (RC), 7 (35 %) estaban en remisión parcial (RP) y 1 (5 %) tenía enfermedad estable en el momento del trasplante. Del grupo de trasplante alogénico HCT, 4 pacientes estaban en RC (57 %) y 3 en RP (43 %).

- **Toxicidad**: 15 pacientes del grupo HCT autólogo (75%) y 4 del grupo alogénico (57%) reportaron toxicidad grado 3 a 5 toxicidades en el primer año postrasplante. Los eventos de toxicidad

incluyeron enzimas hepáticas y bilirrubina elevadas, hemorragia pulmonar, neumonitis, mucositis y neutropenia.

- **Mortalidad:** La incidencia acumulada estimada de mortalidad relacionada al trasplante (MRT) de HCT autólogo fue del 15% (IC95 % 0-31 %) a 1 año y 21,8 % (IC95 % 0-35 %) a los 3 años. No se produjeron muertes después del trasplante alogénico.

- Recaída: La incidencia acumulada de recaída a los 3 años fue similar en los dos brazos (autólogo: 15,4% IC95% 0-26,5 %; alogénico: 14,3 % IC95 % 0-28 %).

- **Supervivencia:** La mediana de seguimiento fue de 36 meses después del HCT (rango 1-51 meses). La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años en el grupo HCT alogénico fue del 85,7 % (IC95 % 63,3-100 %) y en HCT autólogo fue de 62,7 % (IC95 % 43,8-89,6 %). La probabilidad de supervivencia global fue del 100 % después de trasplante alogénico y del 73,3 % (IC95 % 55,6-100 %) después del autólogo.

Schaaf et al. (163), condujeron una revisión sistemática y meta análisis de ensayos clínicos controlados con el objeto de determinar el impacto de la terapia de alta dosis seguida de trasplante autólogo de células madre comparado con quimioterapia o inmuno quimioterapia en pacientes con linfoma folicular, en relación con supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, mortalidad relacionada con el tratamiento y eventos adversos.

Los resultados mostraron que la evidencia sugiere un fuerte beneficio para la terapia de alta dosis seguida de trasplante autólogo de células madre en términos de supervivencia libre de enfermedad. No se encontraron diferencias en supervivencia global ni en mortalidad relacionada con la enfermedad.

De la evidencia a la recomendación

El panel considero que la evidencia permite recomendar la realización de trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma folicular porque mejora la supervivencia global y libre de progresión.

RECOMENDACIÓN 11.1	Se recomienda la realización de trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma folicular con enfermedad refractaria al tratamiento inicial o en recaída y que tengan respuesta al tratamiento de rescate porque mejora la supervivencia libre de enfermedad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

RECOMENDACIÓN 11.2	No se recomienda realizar trasplante autólogo en primera remisión en pacientes adultos en pacientes con linfoma folicular dado que si bien existe una tendencia a mejorar la supervivencia libre de progresión en los pacientes que recibieron trasplante, existen actualmente otras estrategias terapéuticas eficaces y mucho más seguras.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

6.2.3 Seguimiento del linfoma Folicular

Pregunta 12. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del PET/SCAN frente a la TAC para la valoración final de la respuesta luego de tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular postratamiento de primera línea	PET	TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.	Sensibilidad Especificidad Exactitud diagnóstica Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos

Introducción

El abordaje diagnóstico del linfoma se realiza mediante la confirmación patológica con una biopsia y requiere de estudios de imágenes para su estadificación, en la cual se evalúa el compromiso ganglionar existente ya sea supra o infra diafragmático. El abordaje diagnóstico de seguimiento incluye la determinación mediante imágenes de la evaluación de tratamiento y el control para el seguimiento, valorando la respuesta en términos de tamaño de las adenopatías o masas diagnosticadas al inicio. El método tradicional usado es la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen el cual valora adecuadamente las estructuras; sin embargo, esta herramienta diagnóstica no aporta información funcional y no diferencia en algunos casos entre masas residuales fibróticas de tumor residual. Con la introducción del PET-FDG y del PET/TAC-FDG, se ha tratado de reemplazar la tomografía como imagen estándar en linfomas, por ésta tecnología, tanto así que el 50% de los estudios realizados con PET son realizados para linfomas (164). El PET/TAC es frecuentemente usado en el manejo de pacientes con linfoma, especialmente para estadificación inicial y evaluación de la respuesta al final del

tratamiento en pacientes con linfoma de células B difuso y linfoma Hodgkin. Se reconoce que existe avidez del linfoma folicular por el FDG, sin embargo, su uso aún no ha sido recomendado en la práctica estándar. Se pretende identificar el rendimiento diagnóstico del PET o PET-TAC para la evaluación de la respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma folicular.

Resumen de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda exploratoria en bases de datos electrónicas donde se encontraron 79 estudios y además se utilizaron técnicas de bola de nieve. Inicialmente se valoraron por títulos y resumen de los cuales se escogieron 10 artículos y de estos, finalmente se incluyeron dos estudios que corresponden a estudios de pruebas diagnósticas retrospectivos, ambos de calidad muy baja calidad según la herramienta de evaluación de calidad de estudios de pruebas diagnósticas de la Red Escocesa Intercolegiada de Guías Clínicas (SIGN, por sus siglas en inglés). Los estudios se excluyeron porque correspondían a artículos de revisión, no eran estudios de pruebas diagnósticas o no correspondía a la indicación de la pregunta clínica.

En todos los estudios seleccionados, los pacientes incluidos y los escenarios coinciden con la pregunta de investigación. El índice de la prueba, su conducción e interpretación es similar a la utilizada en la práctica con la población objeto de la guía; sus resultados fueron interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia y los resultados del estándar de referencia fueron interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice. La condición blanco coincide con la población objeto de la guía y puede ser identificada correctamente con el estándar de referencia. No es claro el tiempo entre la prueba índice y el estándar de referencia ni el hecho de evitar las exclusiones inapropiadas. Todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia. En un estudio no es clara la selección de los pacientes mientras que en el otro los pacientes fueron reclutados consecutivamente. Sin embargo, la característica de estudios retrospectivos, sumado a la falta de un diseño adecuado para la respuesta de una pregunta clínica y un objetivo claro, hace que sean de mala calidad.

Le Dortz et al. (164), realizan un estudio con el objetivo de evaluar la utilidad de la tomografía por emisión de positrones más tomografía axial computarizada comparada (PET/CT) con la tomografía computarizada (CT) en la evaluación y pronóstico de pacientes con linfoma folicular no tratados. Los pacientes fueron sometidos a PET/CT con 18F- fluorodeoxiglucosa (FDG PET/CT) y TC antes y después de la quimioinmunoterapia de inducción (rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona). La precisión de la PET/CT para evaluación de la respuesta terapéutica fue mayor que la CT especialmente debido a su capacidad para identificar masas residuales inactivas (0.97 comparado con 0.64, respectivamente). Además, después del tratamiento el PET/CT fue capaz de predecir los resultados de los pacientes.
La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 48 meses en el grupo PET/CT negativo, en comparación con 17,2 meses para el grupo de con captación residual ($p < 10\text{-}4$). De este estudio se puede concluir que el FDG PET/CT es útil para la estadificación, evaluación del pronóstico y respuesta terapéutica de pacientes con linfoma folicular.

Lopci et al, (165), publican un estudio con el propósito de evaluar la tomografía por emisión de positrones con 18F- fluorodeoxiglucosa (FDG PET/CT) en pacientes con linfoma folicular para establecer posibles factores predictivos de supervivencia libre de progresión y evolución del paciente. Se analizaron retrospectivamente los datos de 91 pacientes con linfoma folicular, de los cuales, 38 presentaban forma indolente y 53 forma agresiva. Los pacientes presentaron una media de supervivencia libre de progresión de 35 meses, con una tasa de recaída del 42 %; al final se logró una remisión en 67 de 91 pacientes (74 %). El rendimiento de la PET/CT al final del tratamiento fue: 100 % de sensibilidad, 99 % de especificidad, 89 % de valor predictivo positivo y el 100% de valor predictivo negativo. De este estudio se puede concluir que la PET/CT en pacientes con linfoma folicular tiene una alta precisión y parece ser un buen predictor de la supervivencia libre de progresión independientemente de la clasificación.

De la evidencia a la recomendación

Con relación a la utilización del PET o PET/CT en la valoración de la respuesta post tratamiento de primera línea, se observa que no existe mucha evidencia y la poca que existe es de muy baja calidad por lo que la recomendación se debe soportar en la opinión de expertos. Aunque uno de los estudios sugiere un beneficio, las limitaciones metodológicas no permiten hacer una recomendación a favor del uso del PET / CT en esta población de pacientes.

RECOMENDACIÓN 12.1	No se sugiere utilizar PET/SCAN o PET/TAC para evaluar la respuesta postratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

6.3 Linfoma de células del manto (LCM)

6.3.2 Diagnóstico y estadificación

Tópico 7. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma de células del manto

La presentación clínica de los pacientes con Linfoma de células del Manto es variable. La mediana de edad al momento de la presentación es de 60 años con predominio en hombres en una relación de 2:1. El curso clínico puede ser indolente o agresivo en momento del diagnóstico.

La mayoría de los casos tiene presencia de síntomas B (50%) en el momento del diagnóstico y cerca del 70% de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad (III/IV), con hallazgos de componente nodal extenso, compromiso de medula ósea y esplenomegalia. Los pacientes pueden presentar pancitopenia, pero en un 20 a 30% de los casos puede tener una presentación leucémica cursando con leucocitosis al momento del diagnóstico. El compromiso de sitios extranodales es frecuente, siendo el más frecuente el tracto gastrointestinal. Hasta en el 40% de los pacientes puede presentar compromiso del colon, siendo el hallazgo característico la polipósis linfomatosa.

Otros sitios que pueden estar comprometidos son el anillo de Waldeyer, el estómago, el hígado, la piel y las glándulas lacrimales. El compromiso en SNC se presenta en cerca del 2% de los casos, siendo más frecuente en la variante blastoide y se asocia con una mayor probabilidad de recaída y una menor supervivencia. El curso clínico es heterogéneo y la presentación clínica puede correlacionarse con el subtipo histopatológico. Así, los pacientes con variante blastoide tienden a tener un curso clínico más agresivo en tanto que una proporción de casos (10-30%) que puede presentar un comportamiento indolente con una mayor supervivencia global, planteando la posibilidad de adoptar estrategias terapéuticas individualizadas adaptadas al riesgo (42,43,47,48,50,51,166–170).

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	*La presencia de síntomas B asociados a la presencia de adenomegalias, compromiso extra-nodal en especial del tracto digestivo y linfocitosis, particularmente en pacientes de edad avanzada, debe hacer sospechar linfoma y en particular linfoma de células del manto.* *Es necesario una adecuada correlación entre la historia clínica, el examen físico, los estudios imagenológicos y los resultados de las biopsias para hacer un diagnóstico conclusivo.*

Tópico 8. Procedimientos requeridos para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma de células del manto

Para el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin B de Células del Manto se requiere obtener una muestra de material histológico de uno de los sitios comprometidos por la enfermedad que puede ser ganglio linfático, médula ósea, tracto gastrointestinal, anillo de Waldeyer o cualquier otra ubicación posible. Para obtener las mencionadas muestras se requieren procedimientos de toma de muestra apropiados. Desde el punto de vista anatomopatológico debe describirse una neoplasia de células linfoides de tamaño pequeño a mediano con contorno nuclear irregular. La distribución morfológica debe describir las variantes de la enfermedad: blastoide, pleomórfica, célula pequeña clásica o similar a zona marginal. En el mismo material se debe indicar el número de mitosis por campo de alto poder.

Es necesario establecer adecuadamente el inmunofenotipo de la neoplasia mediante un panel de inmunohistoquímica que incluya al menos CD20, CD3, CD5, ciclina D1, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6, Ki-67 y/o panel de citometría de flujo en muestra adecuada con cadenas kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10. El inmunofenotipo típico es CD5+, CD20+, CD43+, CD23-/+, ciclina D1+, CD10-/+, pero pueden presentarse variaciones en las que será necesario hacer pruebas confirmatorias (22).

Como característica propia de la enfermedad, debe demostrarse la sobre-expresión de la ciclina D1 como mecanismo oncogénico. Esto puede lograrse generalmente mediante la inmunohistoquímica en material de biopsia apropiado. En caso de dudas o para confirmación, la demostración por técnicas de PCR o FISH de la t(11;14)(q13;q32) fusión entre los genes IGH y ciclina D1 (CCND1), es suficiente (47,48,130,166,167)

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	*Es necesario en lo posible obtener una muestra de tejido mediante biopsia escisional con el fin de garantizar la adecuada definición de la arquitectura tumoral y la morfología. En casos en que este tipo de biopsia no sea posible, una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes puede ser adecuada. En ningún caso el diagnóstico definitivo debe basarse en una biopsia por aspiración con aguja fina.* *La muestra debe permitir la descripción morfológica de variante, índices mitóticos y de proliferación, determinación del inmunofenotipo y demostración de la sobreexpresión de la Ciclina D1.* *En casos dudosos o de presentación atípica, deben realizarse estudios de citogenética molecular (FISH) o PCR para la detección de la t (11:14). Este estudio puede realizarse en tejido en fresco o en material conservado en parafina.*

Tópico 9. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de células del manto

Los procedimientos de estatificación para los pacientes con Linfoma de Células del Manto son similares a los utilizados en otros tipos de linfoma No Hodgkin (LNH) e incluyen: la realización de estudios de imagen con tomografía axial computarizada (TAC); aspirado y biopsia de medula ósea con realización de inmunofenotipo por citometría de flujo y panel de inmunohistoquímica. La realización de estudios complementarios de laboratorio clínico incluye un hemograma completo con extendido de sangre periférica, estudios de función hepática, renal, electrolitos, LDH, albúmina, calcio y pruebas serológicas para detectar infección por virus de la hepatitis C, hepatitis B y VIH.

Si bien estos últimos no hacen parte específica del procedimiento de estadificación, son necesarios al momento de definir el inicio del tratamiento con inmunoquimioterapia. La realización de estudios imagenológicos completos con tomografías contrastadas de cuello, tórax, abdomen y pelvis nos permiten una correcta estatificación según el sistema de Ann-Arbor. Estos estudios son indispensables para el cálculo de los índices pronósticos (41). La evaluación del tracto gastrointestinal con estudios endoscópicos y colonoscopia, debe realizarse en todos los pacientes en el proceso de estadificación, basados en estudios prospectivos que han identificado la existencia de compromiso microscópico por este tipo de linfoma al momento del diagnóstico hasta en el 92% de los casos. La evaluación del líquido cefalorraquídeo debe realizarse ante la presencia de síntomas neurológicos y en los pacientes con variante blastoide y en caso de ser realizados se deben llevar a cabo tanto citología como análisis por citometría de flujo para incrementar la sensibilidad para detectar células tumorales (42,43,50,51,167,168).

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Los procedimientos mínimos de estadificación requeridos en pacientes con linfoma de células del manto incluyen la historia clínica y examen físico completos, la realización de tomografías de cuello, tórax, abdomen y pelvis; aspirado y biopsia de medula ósea con estudio de citometría de flujo y citogenética y la realización de estudios para definir la factibilidad del tratamiento y calcular los índices pronósticos. La realización de los estudios endoscópicos del tracto gastrointestinal es recomendada. La realización de punción lumbar y estudio del líquido cefalorraquídeo se recomienda en pacientes con manifestaciones neurológicas al momento de la presentación.

6.3.3 Tratamiento del Linfoma de Células del Manto

Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 60 años con diagnóstico de linfoma de células del manto por grupo de edad	Quimioterapia	RCHOP	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos

Introducción

El Linfoma no Hodgkin B de células del manto (LCM) es una neoplasia de células B maduras que presenta características propias de los linfomas indolentes como es la resistencia a la erradicación completa de las células neoplásicas con el tratamiento; un comportamiento clínico agresivo similar al de otros tipos de linfoma y un pronóstico desfavorable. Esta caracterizado por compromiso de ganglios linfáticos, bazo; sangre y medula ósea, con una corta duración de la remisión con las terapias estándar y una mediana de sobrevida de 4-5 años. El curso clínico suele ser indolente o moderadamente

agresivo al diagnóstico, con pocos o ningún síntoma y un buen estado general, pero con el tiempo la enfermedad invariablemente se hace clínicamente agresiva, con refractariedad a la quimioterapia, mostrando la peor sobrevida de todos los subtipos de linfomas de células B. La mediana de supervivencia en la mayoría de las publicaciones fue en el rango de 3 años en la pasada década y ha sido informado aumento de la sobrevida a 5 años en series más recientes. Esto configura una patología con un pronóstico adverso al diagnóstico con una mediana de supervivencia a 5 años del 25% aproximadamente y en la mayoría de los casos no hay probabilidades de curación. Esto último en personas mayores de 60 años representa un reto al momento de la elección de la terapia, la cual debe ser lo más afectiva posible, al tiempo que sea bien tolerada con el fin de prolongar las variables de supervivencia. Las estrategias de tratamiento que han demostrado mejorar las tasas de remisión y/o la supervivencia global o libre de enfermedad incluyen la adición de inmunoterapia con rituximab a la quimioterapia convencional; la utilización de esquemas que incluyen dosis altas de citarabina; la utilización de trasplante autólogo como parte de la estrategia de tratamiento inicial; el mantenimiento con Rituximab luego de tratamiento inicial con quimioterapia R-CHOP; la consolidación con radioinmunoterapia y la utilización de esquemas de tratamiento que adicionan Bortezomib como estrategia de rescate. Sin embargo muchas de estas aproximaciones de uso común no están suficientemente respaldadas por evidencia sólida, motivo de revisión en esta parte de la guía. De otra parte, en los casos de pacientes menores de 60 años, se pretende aprovechar su mejor condición clínica, la ausencia de comorbilidades y su elegibilidad para tratamientos de mayor intensidad incluido el trasplante de médula ósea; para revertir en cierto modo el pronóstico adverso de la enfermedad en esta población.

Resumen de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura para cada una de las combinaciones de los esquemas de tratamiento a evaluar con el objetivo de determinar el más efectivo y seguro, por edad, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de células del manto. La búsqueda dirigida a encontrar revisiones sistemáticas arrojó 48 estudios, se removieron 44 por duplicación, título y resumen y se seleccionaron 4 para evaluación por texto completo; sin embargo, ninguno fue calificado por calidad como bueno o aceptable.

Se realizó una segunda búsqueda dirigida a localizar estudios primarios y se encontraron 310. Se seleccionaron artículos por títulos y resumen y se removieron duplicados quedando 281, de los cuales se eligieron 19 artículos que fueron revisados en texto completo de los cuales finalmente, se incluyeron 3 estudios que corresponden a ensayos clínicos aleatorizados fase III de calidad aceptable.

Estudios incluídos

R-FC contra R-CHOP

Kluin-Nelemans et al. (49), realizaron un ensayo clínico aleatorizado fase III que comparó dos tratamientos para linfoma del manto no tratado previamente: R-FC y R-CHOP. El régimen de R-FC

consistió en rituximab a 375 mg/m2, intravenoso, en el día 1 (máxima dosis 750 mg), fludarabina a 30 mg/m2, intravenosa, en días 1 a 3, y ciclofosfamida a 250 mg/m2, intravenosa, en días 1 a 3. El régimen se repitió el día 29 por 6 ciclos. El régimen de R-CHOP consistió en rituximab a 375 mg/m2 (máxima dosis 750 mg), ciclofosfamida a 750 mg/m2, doxorrubicina a 50 mg/m2, y vincristina a 1.4 mg/m2 (dosis máxima 2 mg), todas intravenosas, en el día 1, y prednisona oral 100 mg en días 1 a 5. Según el índice de pronóstico MIPI, 50% eran de alto riesgo, 41% de riesgo intermedio y 9% de bajo riesgo.

Calificación de la evidencia
Puntaje SIGN: Aceptable (+). "Cumple la mayoría de criterios. Algunas fallas en el estudio con un riesgo asociado de sesgo, las conclusiones pueden cambiar a la luz de estudios adicionales".

En el estudio se encontró bajo riesgo de sesgo de selección porque se hizo la asignación a los grupos de tratamiento mediante aleatorización central y estratificada (estudio multicéntrico). Por lo tanto, aunque no se realizó ocultamiento, era difícil alterar el cumplimiento de la secuencia de aleatorización. Además, la descripción de los pacientes al inicio indica que las características de ambos grupos de tratamiento eran similares y fueron evaluados de la misma manera por lo que se considera bajo el riesgo de sesgo de desempeño. También se consideró bajo sesgo de detección ya que, a pesar de no haber realizado enmascaramiento, es improbable que se afectaran los desenlaces, los cuales se basaron en mediciones objetivas. El riesgo de sesgo de desgaste también es bajo, ya que hubo 5.7% de abandonos en el grupo de R-FC y 6.4% en el grupo de R-CHOP. El riesgo de sesgo de reporte es bajo ya que analizaron todos los desenlaces previamente definidos.

Según los autores, "el régimen de inducción con fludarabina no fue más efectivo pero si más tóxico que el R-CHOP. Ocurrieron más efectos tóxicos hematológicos en el grupo de R-FC lo que empeoró el cumplimiento del tratamiento." Ya que se tiene acceso a la descripción detallada del diseño y desarrollo del estudio mediante el artículo, el protocolo y los apéndices suplementarios, la muestra de pacientes es suficiente y el análisis es adecuado, la mencionada conclusión puede ser tenida en cuenta para la elaboración de recomendaciones de la guía.

Resultados

Desenlaces: tasa de remisión completa. tasa de respuesta global, la duración de la remisión, la tasa de progresión, el tiempo de falla al tratamiento, la supervivencia global y los efectos tóxicos.

El desenlace primario fue la tasa de remisión completa (excluyendo remisiones completas no confirmadas). Para el análisis primario, la respuesta se clasificó como detención prematura si el régimen de inducción se detuvo antes de mitad de período en pacientes sin progresión, o cuando se habían completado menos de dos tercios de los ciclos, en los pacientes que tuvieron respuesta.

Análisis por protocolo: La **tasa de remisiones completas** al finalizar la terapia, no fue significativamente más alta con R-FC que con R-CHOP (40% vs 34%), P=0,10. La **tasa de respuesta global** fue inferior con R-FC pero la diferencia no fue significativa (78% vs 86%, P=0,06). La *tasa de*

remisión completa incluyendo las remisiones completas no confirmadas, fue también similar (53% y 49%, respectivamente). La **tasa de progresión** fue mayor durante R-FC que durante R-CHOP (14% vs. 5%).

Análisis por intención de tratar: No hubo diferencia entre R-CHOP y R-FC en cuanto a: *remisiones completas* al finalizar la terapia de inducción (32% vs 38% respectivamente, P=0,07), ni en cuanto a la *respuesta global* (84% vs 78% respectivamente, P=0.15). La progresión fue mayor durante R-FC que durante R-CHOP (14% vs 6%).

Después de una mediana de seguimiento de 37 meses, el **tiempo de falla al tratamiento** fue similar con R-CHOP y R-FC (mediana 28 y 26 meses, respectivamente) con una duración similar de la remisión (36 y 37 meses respectivamente).Sin embargo, la **supervivencia global** fue significativamente más corta después de R-FC que después de R-CHOP (supervivencia a 4 años 47% vs 62%, P=0.005, hazard ratio para muerte 1,50, IC95% 1,13-1,99). Por ello, el comité de monitoreo de seguridad recomendó cerrar el grupo de R-FC. De las muertes en cada grupo, 22,9% en el grupo de R-FC se relacionaron con la progresión del linfoma mientras que en el grupo de R-CHOP fueron 16,8%. **Efectos tóxicos**: aunque la frecuencia infecciones grado 3 o 4 estuvo balanceada (17% y 14% respectivamente), más pacientes que recibieron R-FC murieron de infección (6,8% vs 4,3%).

Calidad de la evidencia
El ensayo no presenta limitaciones por lo que no se reduce su calidad.
Evaluación por desenlace:
- Tasa de remisión completa: Alta
- Tasa de respuesta global: Alta
- Duración de la remisión: Alta
- Tasa de progresión: Alta
- Tiempo de falla al tratamiento: Alta
- Supervivencia global a 4 años: Alta
- Toxicidad: Alta

Calidad Global: **Alta**

R-CHOP contra CHOP

Lenz et al. (44), realizaron un ensayo clínico aleatorizado, etiqueta abierta fase III de en 122 pacientes con linfoma de células de manto, no tratados previamente que fueron aleatorizados a seis ciclos de CHOP (60 pacientes) o de R-CHOP (62 pacientes).

Calificación de la evidencia
Puntaje SIGN alta calidad (++). “Mayoría de criterios cumplidos. Poco o ningún riesgo de sesgo. Es poco probable que los resultados sean cambiados por investigación posterior”. En el estudio se encontró bajo riesgo de sesgo de selección porque se hizo la asignación a los grupos de tratamiento mediante aleatorización central y estratificada (estudio multicéntrico). Aunque no se realizó

ocultamiento, la descripción de los pacientes al inicio indica que las características de ambos grupos de tratamiento eran similares y fueron evaluados de la misma manera (bajo riesgo de sesgo de desempeño). También se consideró bajo riesgo de sesgo de detección ya que, a pesar de no haber realizado enmascaramiento, es improbable que se afectaran los desenlaces, los cuales se basaron en mediciones objetivas. También es bajo el riesgo de sesgo de desgaste ya que fueron muy pocas las pérdidas de seguimiento y abandonos en cada grupo (un paciente en el brazo de CHOP (1.7%) y ninguno en el brazo R-CHOP). El reporte de todos los desenlaces fue completo, por lo que es bajo el riesgo de sesgo de reporte. La muestra de pacientes es suficiente y el análisis es adecuado. La conclusión de los autores de que "la inmunoquimioterapia combinada R-CHOP mejora significativamente la tasa de respuesta completa, la tasa de respuesta global, y el tiempo de falla al tratamiento en comparación con CHOP sola en pacientes con linfoma de células del manto en estado avanzado", puede ser tenida en cuenta para la elaboración de recomendaciones de la guía.

Resultados

Desenlaces: Tasa de respuesta global, tasa de respuesta completa, tiempo de falla al tratamiento, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, tiempo de inicio de la terapia de rescate y toxicidad.

Después de CHOP la tasa de respuesta global observada fue de 75%, con 7% de respuesta completa. En contraste, R-CHOP resultó en una respuesta global de 94% (P=0.0054 y 34% obtuvieron respuesta completa (P=0.00024). R-CHOP fue superior a CHOP en el tiempo de falla al tratamiento con una mediana de 21 meses vs 14 meses respectivamente (P=0.0131).
El tiempo de falla al tratamiento estimado a 1 año fue de 84% en el brazo de R-CHOP vs 52% en el grupo de CHOP. El tiempo al inicio de la terapia de rescate fue significativamente mayor después de R-CHOP, con medianas de 25 meses vs 22 meses después de CHOP (P=0,0262). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (P=0,31). La probabilidad de supervivencia a 2 años fue 76,6% (mediana no alcanzada) sin diferencia entre los grupos (P=0,93). La toxicidad fue aceptable, sin diferencias entre ambos grupos: Los efectos adversos asociados al tratamiento fueron principalmente de hematotoxicidad. La incidencia de anemia, trombocitopenia y leucocitopenia no fueron diferentes en los brazos del estudio. En contraste, la granulocitopenia ocurrió mas frecuentemente después de R-CHOP que de CHOP (83% vs73%, respectivamente), con granulocitopenia severa en 63% vs 53%, respectivamente (P=.01). Sin embargo, esta diferencia no fue de relevancia clínica ya que las complicaciones infecciosas no se observaron con mayor frecuencia en el grupo de R-CHOP (39% vs 35%). La toxicidad no hematológica fue leve a moderada e igual en ambos grupos. Las reacciones alérgicas solo se observaron en el brazo de R-CHOP (7% vs 0%; P= .0001) y ocurrieron predominantemente después de la primera infusión; sin embargo, fueron de grado moderado y no fue necesario detener la terapia R-CHOP.

Calidad de la evidencia
El ensayo no presenta limitaciones por lo que no se reduce su calidad.
Evaluación por desenlace:

- Tasa de respuesta global: Alta
- Tasa de respuesta completa: Alta
- Tiempo de falla al tratamiento: Alta
- Supervivencia libre de progresión: Alta
- Supervivencia global: Alta
- Tiempo de inicio de la terapia de rescate: Alta
- Toxicidad: Alta

Calidad Global: **Alta**

R-bendamustina contra R-CHOP

Rummel et al. (171), realizaron un ensayo clínico fase III el cual incluyó a 94 pacientes con linfoma de células de manto, no tratados previamente, que fueron aleatorizados a bendamustina (90 mg/m² en días 1 y 2 en ciclos de 4 semanas por hasta 6 ciclos) o CHOP por un máximo de 6 ciclos. Los pacientes de ambos grupos recibieron rituximab 375 mg/m² en el día 1 de cada ciclo.

Calificación de la evidencia
Puntaje SIGN: Aceptable (+). “Cumple la mayoría de criterios. Algunas fallas en el estudio con un riesgo asociado de sesgo, las conclusiones pueden cambiar a la luz de estudios adicionales”.

En el estudio se encontró bajo riesgo de sesgo de selección porque se hizo la asignación a los grupos de tratamiento mediante aleatorización central y estratificada (estudio multicéntrico). Aunque no se realizó ocultamiento, la descripción de los pacientes al inicio indica que las características de ambos grupos de tratamiento eran similares y fueron evaluados de la misma manera (bajo riesgo de sesgo de desempeño). También se consideró bajo riesgo de sesgo de detección ya que, a pesar de no haber realizado enmascaramiento, es improbable que se afectaran los desenlaces, los cuales se basaron en mediciones objetivas. No es claro el riesgo de sesgo de desgaste ya que no se menciona si hubo abandonos en el grupo de pacientes de linfoma del manto. Asimismo, para linfoma del manto solo hubo reporte del desenlace primario (supervivencia libre de progresión), por lo que tampoco es claro el riesgo de sesgo de reporte.

La muestra de pacientes es suficiente y el análisis es adecuado. La conclusión de los autores de que “Bendamustina + Rituximab fue mas efectivo y menos tóxico que R-CHOP, ya que mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión”, puede ser tenida en cuenta para la elaboración de recomendaciones de la guía.

Resultados
Desenlaces: Supervivencia libre de progresión (tiempo entre el primer tratamiento y uno de los siguientes eventos: enfermedad progresiva, recaída después de respuesta o muerte por cualquier causa). La toxicidad y otros desenlaces secundarios fueron medidos para el grupo de 549 pacientes pero no por separado para los de linfoma del manto.

Análisis por protocolo: Hubo beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión, HR 0,49 (IC95% 0,28-0,79) P=0,0044; mediana con B-R 35,4 meses (IQR 28,8-54,9) y con R-CHOP 22,1 meses (IQR 15,1-33,8). Los demás resultados se muestran para el grupo total de pacientes, con todos los tipos de linfoma.
Eventos Adversos: Los pacientes en el grupo de B-R tuvieron menos eventos adversos serios (19% vs 29%): efectos tóxicos hematológicos significativamente menores en el grupo de bendamustina: leucocitopenia y neutropenia grados 3-4 (p<0,0001). Infecciones de cualquier grado menos frecuentes en el grupo de bendamustina: 37% vs 50% (P=0,0025), sepsis <1% vs 3% (P=0,019). Alopecia 0% vs 100%; aunque la alopecia inducida por quimioterapia no es un evento adverso que amenace la vida, puede tener profundas consecuencias psicosociales y de calidad de vida por lo que su ausencia con bendamustina representa un beneficio sustancial para los pacientes.

Calidad de la evidencia
La cantidad de pacientes con linfoma del manto es insuficiente (intervalo de confianza amplio del único desenlace que presentan) y no es clara la presencia de riesgo de sesgo de desgaste y reporte. Por lo tanto, se reduce la calidad del estudio.

Evaluación por desenlace:
- Supervivencia libre de progresión: Moderada
- Toxicidad: Alta

Calidad Global: Aceptable

De la evidencia a la recomendación

Los miembros del panel consideraron que un elemento de discusión importante en esta pregunta es la posibilidad posterior de hacer trasplante, dejando claro el beneficio de esta última. Un miembro del panel aclaró que una de las limitaciones al interpretar la evidencia en esta pregunta es que la terapia CHOP fue elegida estándar de tratamiento de manera arbitraria. Se resaltó que la citarabina ha mostrado ser un medicamento con efectividad en este grupo de pacientes, y a pesar de la baja calidad de la evidencia, los estudios disponibles sugieren que el tratamiento con más beneficio es trasplante luego del tratamiento con un esquema que incluya citarabina en lo que hubo acuerdo entre los expertos. El panel consideró que la evidencia es suficiente para soportar el uso de los esquemas R-CHOP o R-Bendamustine en pacientes no candidatos a trasplante, en tanto que, evidencia de menor calidad, sugiere que en pacientes candidatos a trasplante la conducta con mayor beneficio es combinar rituximab con un esquema que incluya dosis altas de citarabina y posteriormente consolidar con trasplante.

RECOMENDACIÓN 13.1	Se sugiere con los pacientes adultos con diagnostico nuevo de llnfoma de células del manto que no sean considerados candidatos a trasplante reciban tratamiento con esquemas de quimioterapia combinados con rituximab. Aunque no se recomienda un esquema en particular el tratamiento con esquemas como R-CHOP o R-Bendamustine ha demostrado mejores tasas de respuesta y supervivencia que otros esquemas y pudieran ser utilizados, siendo necesario considerar las diferencias existentes en cuanto a toxicidad y las condiciones del paciente.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	El panel de expertos sugiere que los pacientes con diagnostico nuevo de linfoma de células del manto que sean considerados candidatos a trasplante reciban tratamiento de primera línea con un esquema de quimioterapia que adicione citarabina en combinación con rituximab como parte del tratamiento inicial.

Pregunta 14. ¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial	Terapia de mantenimiento	No mantenimiento	
			Superviviencia global
			Superviviencia libre de recaida
			Tasa de recaída
			Superviviencia global de acuerdo a factores pronósticos
			Eventos adversos

Introducción

Nuevamente no enfrentamos ante el pronóstico sombrío de una enfermedad agresiva, con una mediana de sobrevida en el mejor de los casos hasta 5 años, alta tasa de recaída y progresión de la enfermedad, motivo por el cual se ha intentado adoptar ciertas estrategias que han sido exitosas en otros tipos de linfoma de similares características. La experiencia en pacientes con linfoma folicular, en los cuales, el mantenimiento con rituximab por espacio de dos años mejoró la supervivencia libre de progresión, ha planteado la posibilidad de utilizar esta estrategia en pacientes con LCM. En consideración a los buenos resultados obtenidos en otras variantes histológicas de Linfoma no Hodgkin como en el caso del tipo Folicular con terapias de mantenimiento y, teniendo en cuenta el pronóstico adverso anotado en la introducción de las preguntas 4 y 5 del Linfoma no Hodgkin B de Células del Manto, cuyas posibilidades de curación son escasas, se plantea la pregunta acerca de este tipo de terapias con carácter de mantenimiento de las respuestas pos tratamiento inicial.

Resumen de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura para cada una de las combinaciones de tratamiento a evaluar con el objetivo de determinar cuál es el más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial. En la búsqueda sistemática inicial no se encontraron revisiones sistemáticas de calidad buena o aceptable. Se realizó una segunda búsqueda orientada a localizar estudios primarios y se encontraron 131.
Se seleccionaron por títulos y resumen y se removieron duplicados, resultando 117, de los cuales se eligieron 3 artículos y se revisaron en texto completo; finalmente, de éstos se seleccionaron 2 estudios que corresponden a ensayos clínicos aleatorizados fase III de calidad aceptable.

Mantenimiento con rituximab vs observación

Forstpointner et al. (156), realizaron un ensayo clínico aleatorizado fase III que comparó el mantenimiento con rituximab (2 ciclos, 3 y 9 meses después de completar la terapia de rescate; cada ciclo consistió en 4 dosis de 375 mg/m2/día por 4 semanas consecutivas) versus observación, en 57 pacientes con diagnóstico de linfoma de células del manto que previamente habían sido aleatorizados a protocolos de quimioterapia de alta intensidad FCM o R-FCM (82%) y que tuvieron remisión completa o parcial.

Calificación de la evidencia

Calificación SIGN: Aceptable (+) porque “cumple con la mayoría de criterios. Algunas fallas en el estudio con un riesgo asociado de sesgo.” En el estudio se encontró bajo riesgo de sesgo de selección porque se hizo la asignación a los grupos de tratamiento mediante aleatorización central, estratificada y por bloques permutados (estudio multicéntrico). Por lo tanto, aunque no se realizó ocultamiento, era difícil alterar el cumplimiento de la secuencia de aleatorización. Además, la descripción de los pacientes al

inicio indica que las características de ambos grupos de tratamiento eran similares y fueron evaluados de la misma manera por lo que se consideró bajo el riesgo de sesgo de desempeño. También se consideró bajo sesgo de detección ya que, a pesar de no haber realizado enmascaramiento, es improbable que se afectaran los desenlaces, los cuales se basaron en mediciones objetivas. El riesgo de sesgo de desgaste no es claro, ya que hubo 15% de datos no reportados para pacientes con linfoma del manto pero no se describen los motivos ni a qué grupo pertenecían (análisis por intención de tratar). El riesgo de sesgo de reporte es alto ya que no mencionan por qué no reportaron supervivencia global o total ni respuesta a la terapia para pacientes con linfoma del manto (el estudio se realizó con mayoría de pacientes con linfoma folicular).

Resultados

Desenlaces: duración de la respuesta (desde la finalización de la terapia exitosa hasta la documentación de progresión o muerte), supervivencia y toxicidad.

Duración de la respuesta: En pacientes con linfoma de células del manto y terapia R-FCM inicial (n=47), se observó un efecto benéfico del mantenimiento con rituximab (P = 0.049). Aunque no hubo diferencia entre la mediana de la duración de la respuesta entre el grupo de mantenimiento y el de observación (14 meses versus 12 meses), una mayor proporción de pacientes en esta evaluación experimentó remisión más allá de los dos años (45% vs 9%). No se informan intervalos de confianza.

Supervivencia: La mediana de supervivencia no ha sido alcanzada en esta evaluación.

Toxicidad: Los resultados de toxicidad se presentan de manera global pero no por separado para el grupo de linfoma del manto. No se encontraron eventos adversos significativos durante la terapia de mantenimiento con rituximab. Los más frecuentes fueron granulocitopenia grado 1-2 18%, grado 3-4 13%, linfocitopenia grado 1-2 3%, grado 3-4 22%, leucocitopenia grado 1-2 28%, grado 3-4 10%, infección grado 1-2 24%, grado 3-4 4%.

Calidad de la evidencia

Se reduce la calidad del ensayo clínico debido a limitaciones por sesgo en el reporte de resultados para linfoma del manto y la no presentación de intervalos de confianza. Además se considera el bajo número de pacientes con linfoma del manto y la exclusión de 10 de ellos en el análisis.
Evaluación por desenlace:
- Duración de la respuesta: Moderada
- Supervivencia: Muy baja
- Toxicidad: Alta

Los resultados para el grupo de linfoma del manto no se muestran completos ni diferenciados de los resultados de pacientes con linfoma folicular. No son claros los tamaños de muestra para linfoma del manto. En los resultados finales no tienen en cuenta 10 pacientes tratados previamente con FCM.

Calidad Global: **Muy baja**

Mantenimiento con rituximab vs interferón alfa

Kluin-Nelemans et al. (49) es un ECA fase III que incluyó 316 pacientes con diagnóstico de linfoma de células del manto asignados aleatoriamente a terapia de mantenimiento, un grupo con rituximab y el otro con interferón alfa. Calificación SIGN alta calidad (++). “Mayoría de criterios cumplidos. Poco o ningún riesgo de sesgo. Es poco probable que los resultados sean cambiados por investigación posterior”.

Evaluación del Grupo Desarrollador: En el estudio se encontró bajo riesgo de sesgo de selección porque se hizo la asignación a los grupos de tratamiento mediante aleatorización central, por bloques y estratificada (estudio multicéntrico). Aunque no se realizó ocultamiento, la descripción de los pacientes al inicio indica que las características de ambos grupos de tratamiento eran similares y fueron evaluados de la misma manera (bajo riesgo de sesgo de desempeño). También se consideró bajo riesgo de sesgo de detección ya que, a pesar de no haber realizado enmascaramiento, es improbable que se afectaran los desenlaces, los cuales se basaron en mediciones objetivas. También es bajo el riesgo de sesgo de desgaste ya que fueron muy pocas las pérdidas de seguimiento y abandonos en cada grupo (análisis por intención de tratar). El reporte de todos los desenlaces fue completo, por lo que es bajo el riesgo de sesgo de reporte. No obstante, en el protocolo los autores mencionan que uno de los desenlaces primarios es la supervivencia libre de progresión pero en los resultados no la informan.

Resultados

Desenlaces: duración de la remisión (intervalo desde el último día de la terapia de inducción hasta la progresión o muerte por cualquier causa), supervivencia global y efectos tóxicos.

La **duración de la remisión** fue significativamente mayor en el grupo de rituximab, con 45% de reducción en el riesgo de progresión o muerte (análisis primario, hazard ratio, 0.55; IC95%, 0.36-0.87; P = 0.01, con ajuste por análisis interino). Duración de la remisión: mediana con rituximab 75 meses, mediana con interferón 27 meses.

A 4 años, 58% de los pacientes que recibieron rituximab estaban aún en remisión (50 eventos) versus 29% de aquellos que recibieron interferon alfa (71 eventos).
El mismo efecto se vio en el análisis por intención de tratar, con una tasa a 4 años de 57% en el grupo de rituximab versus 34% en el grupo de interferon alfa. La regresión multivariable mostró efectos significativamente diferentes del rituximab, según el régimen de inducción (P = 0.04).

La influencia de la terapia de mantenimiento con rituximab en la duración de la remisión fue detectada en pacientes que recibieron R-CHOP pero no en quienes recibieron R-FC. Duración de la remisión en pacientes asignados a R-CHOP: mediana con rituximab no alcanzada, mediana con interferón 23

meses. Hazard ratio 0.40 (IC95% 0.26-0.64; P = 0.0001).
En la **supervivencia global** no hubo diferencia significativa entre los grupos de mantenimiento: las tasas de supervivencia a 4 años fueron 79% en el grupo de rituximab y 67% en el de interferón (P = 0.13). Mediana con rituximab 82 meses, con interferón no alcanzada aún. Sin embargo, hubo modificación significativa del efecto en la terapia de mantenimiento según el régimen de inducción (P = 0.02) con mejor supervivencia a 4 años entre los pacientes que recibieron R-CHOP (87% en el grupo de rituximab vs. 63% en el grupo de interferón alfa; P=0.005) que entre los pacientes que recibieron R-FC (P = 0.48). Supervivencia global en pacientes asignados a R-CHOP: mediana con rituximab no alcanzada aún, con interferón 64 meses. Hazard ratio 0.39 (IC95% 0.19-0.79; P=0.0093).

Los **efectos tóxicos** durante la fase de mantenimiento fueron más pronunciados en el grupo de interferón alfa, con más pacientes con leucocitopenia, trombocitopenia y fatiga, principalmente de grado 1 y 2, mientras que el rituximab se asoció con más infecciones de grado 1 y 2. La adherencia al tratamiento reflejó estas diferencias observadas.

Globalmente, la mediana de la duración de la terapia de mantenimiento fue de 25 meses con rituximab versus 7 meses con interferón alfa. Luego de 1 año, la terapia con interferón alfa había sido detenida en 49% de los pacientes mientras estaban en remisión, mientras que después de 4 años una detención prematura del tratamiento de mantenimiento con rituximab se había producido en sólo el 28% de los pacientes

Calidad de la evidencia
El ensayo no presenta limitaciones por lo que no se reduce su calidad.

Calificación por desenlace:
- Duración de la remisión: Alta
- Supervivencia global: Alta
- Efectos tóxicos: Alta

Calidad Global:**Alta**

De la evidencia a la recomendación

El panel considera que la evidencia demuestra un beneficio en supervivencia libre de progresión del mantenimiento con rituximab que permite recomendar su utilización.

RECOMENDACIÓN 14.1	Se recomienda el mantenimiento con rituximab cada 2 meses hasta la progresión en pacientes con linfoma de células del manto no candidatos a trasplante y que tuvieron respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia más rituximab porque mejora la supervivencia libre de progresión
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 15. ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto en primera remisión	Quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea	Quimioterapia	Superviviencia global Superviviencia libre de recaida Eventos adversos

Introducción

De acuerdo a diversa información científica disponible y en consideración nuevamente al pronóstico adverso del linfoma no Hodgkin B de células del manto anotado en introducciones anteriores, se ha propuesto la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en pacientes en primera remisión de la enfermedad. La percepción y práctica clínica general respaldada por varios estudios de fase II indica que en los pacientes con criterios cumplidos para la realización del procedimiento, este tiene efectos benéficos en las diferentes variables de supervivencia. Algunos estudios sugiere, además, que los mejores beneficios se obtienen en pacientes en primera remisión de la enfermedad.

El objetivo de esta revisión es conocer si existe evidencia que soporte el uso de estas alternativas en esta enfermedad agresiva. Por esta razones se hace necesario la revisión de la información científica disponible y el planteamiento de la pregunta.

Resumen de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura para cada una de las combinaciones de los esquemas de tratamiento a evaluar con el objetivo de determinar el más efectivo y seguro, por edad, en individuos

mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de células del manto. En la búsqueda sistemática inicial no se encontraron revisiones sistemáticas de calidad buena o aceptable. Se realizó una segunda búsqueda orientada a localizar estudios primarios y se encontraron 119. Se seleccionaron por títulos y resumen y se removieron duplicados, resultando 107, de los cuales se eligieron 2 artículos y se revisaron en texto completo; finalmente, de éstos se seleccionó 1 estudio que corresponde a un ensayo clínico aleatorizado fase III de calidad aceptable.

Dreyling et al. (172), compararon el tratamiento con radioquimioterapia seguida de consolidación con trasplante autólogo de médula ósea versus interferón alfa en 122 pacientes con diagnóstico de linfoma de células del manto, quienes tuvieron remisión completa (CR) o parcial (PR) a la terapia de citoreducción previamente realizada. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 35 y 65 años y se encontraban estadio IV el 81% y el 20% restante en estadio III.

Calificación de la evidencia

Puntaje SIGN Aceptable (+). “Cumple la mayoría de criterios. Algunas fallas en el estudio con un riesgo asociado de sesgo, las conclusiones pueden cambiar a la luz de estudios adicionales”.

En el estudio se encontró bajo riesgo de sesgo de selección porque se hizo la asignación a los grupos de tratamiento mediante aleatorización central, por bloques y estratificada (estudio multicéntrico). Aunque no se realizó ocultamiento, la descripción de los pacientes al inicio indica que las características de ambos grupos de tratamiento eran similares y fueron evaluados de manera similar (bajo riesgo de sesgo de desempeño). También se consideró bajo riesgo de sesgo de detección ya que, a pesar de no haber realizado enmascaramiento, es improbable que se afectaran los desenlaces, los cuales se basaron en mediciones objetivas. También es bajo el riesgo de sesgo de desgaste ya que la proporción de pérdidas fue baja. El reporte de todos los desenlaces fue completo, por lo que es bajo el riesgo de sesgo de reporte.

Resultados

Desenlaces: supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de progresión, el tiempo de falla al tratamiento (TFT) y la supervivencia global (SG).

En los pacientes que recibieron ASCT, la SLP mediana fue de 39 meses y la tasa de SLP a 3 años fue 54% (IC95% 39-69%). En el brazo INFα, la mediana de SLP fue 17 meses y la tasa de SLP fue 25% (12% to 37%) después de 3 años (P = 0.0108).

En el análisis por intención de tratar de todos los pacientes aleatorizados, la mediana de TFT fue de 29 meses en el brazo de ASCT comparado con 15 meses en el brazo de INF; P = 0.0023).

Se investigó la SLP según la respuesta a la quimioterapia de inducción; quienes recibieron el trasplante en CR tuvieron una mediana de PSF de 46 meses y una SLP a 3 años de 71% (48% a 93%) en

comparación con 24 meses y 19% (0% to 38%) en el grupo de INF, respectivamente (P = 0.0019). En pacientes que recibieron ASCT en PR, la mediana de PFS fue de 33 meses y la SLP a 3 años fue de 45% (26% a 64%) en comparación a 15 meses y 29% (13% a 45%), respectivamente, en pacientes de mantenimiento con INF (P = 0.122).

La supervivencia estimada a 3 años fue 83% (73% a 93%) después del ASCT y 77% (65% a 88%) en el grupo de INF, respectivamente (P = 0.18; medianas no alcanzadas aún).

El análisis por intención de tratar de todos los pacientes aleatorizados resultó en una SG a 3 años de 76% (66% a 85%; mediana no alcanzada aún) en el grupo de trasplante comparada con 68% (58% a 78%; mediana 56 meses) en el grupo de INF (P = 0.16).

La toxicidad aguda tanto hematológica como no hematológica fue significativamente mayor en el grupo de trasplante (grado III/IV): mucositis 33%, infecciones 23%, de hígado 8%, anemia 45%, leucocitopenia 95%, granulocitopenia 84% y trombocitopenia 91%.

Calidad de la evidencia

A pesar de no incluir pacientes con linfoma de células del manto en estadios I y II, se puede considerar que la población estudiada es representativa de los pacientes objeto de la guía.

Tal como es mencionado por los autores, el tiempo seguimiento no ha sido suficiente para evaluar resultados respecto a la supervivencia global. Además, no se tuvo en cuenta el desenlace de supervivencia libre de recaída, sino de supervivencia libre de progresión, ya que incluyeron pacientes en remisión parcial. No obstante, las conclusiones del estudio pueden ser tenidas en cuenta para la elaboración de recomendaciones en relación con la pregunta.

El trasplante autólogo de médula ósea mejora significativamente la supervivencia libre de progresión en pacientes con linfoma de células del manto con estadio avanzado en primera remisión, en comparación con el interferón alfa.

Existen limitaciones porque no se incluye uno de los desenlaces de la pregunta PICO (supervivencia libre de recaída) y porque no existe información del por qué los resultados de supervivencia global no se analizan a un tiempo suficiente. Además, la mayoría de los intervalos de confianza son amplios ya que los tamaños de muestra para las comparaciones de subgrupos parecen ser insuficientes.

Calidad por desenlace:
- Supervivencia libre de progresión: Baja
- Tiempo de falla al tratamiento: Baja
- Supervivencia global: Moderada
- Toxicidad: Alta

Calidad Global: **Baja**

De la evidencia a la recomendación

La evidencia identificada para responder esta pregunta no es de buena calidad, no obstante los expertos del panel acordaron que con base en los resultados de los estudios existentes, se sugiere un beneficio de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea, en pacientes en primera remisión completa que recibieron tratamiento de primera línea con rituximab más quimioterapia.

RECOMENDACIÓN 15.1	Se sugiere la consolidación con trasplante autólogo en pacientes con linfoma del manto luego de tratamiento de primera línea con rituximab mas quimioterapia en primera remisión completa porque mejora la supervivencia libre de progresión.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕◯◯

Pregunta 16. ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída	Quimioterapia y Trasplante alogénico	Quimioterapia	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos
	Quimioterapia y Radioinmunoterapia	Quimioterapia	

Introducción

El linfoma del manto es una patología con un pronóstico adverso al diagnóstico con una mediana de supervivencia a 5 años del 25% aproximadamente y en la mayoría de los casos no hay probabilidades de curación. Por lo anterior, se hace necesario definir terapias de segunda línea dada la alta probabilidad de los pacientes de presentar recaídas.

El pronóstico es malo, siendo generalmente una enfermedad incurable con los tratamientos habituales.

Sin embargo, hoy se reconoce, una mayor heterogeneidad tanto biológica como clínica, con casos de evolución muy agresiva y corta sobrevida y otros de comportamiento indolente y curso crónico. Entonces, existe un grupo de pacientes que logra remisión completa tras quimioterapia de inducción, pero por el curso crónico de la enfermedad, algunos de estos pacientes eventualmente recaen.

Por esta razón nos veremos enfrentados a considerar una nueva estrategia de tratamiento para pacientes recaídos tras remisión completa post tratamiento de primera línea. La situación es complicada, no existe un tratamiento de elección, se ha intentado buscar nuevas moléculas, nuevas combinaciones que permitan llevar a una segunda remisión completa y consolidación de respuesta vs terapia de mantenimiento. Por medio de esta revisión trataremos de afrontar este problema.

Resumen de la evidencia

Se llevó a cabo una primera búsqueda de revisiones sistemáticas que respondieran la pregunta, donde se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas. Se encontró que ninguna revisión abordó la pregunta de investigación, por lo cual se procedió a búsqueda de evidencia primaria con ensayos clínicos, aleatorizados, controlados, que compararan estrategias de tratamiento antineoplásico en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída. En la búsqueda sistemática inicial no se encontraron revisiones sistemáticas de calidad buena o aceptable. Se realizó una segunda búsqueda orientada a localizar estudios primarios y se encontraron 131. Se seleccionaron por títulos y resumen y se removieron duplicados, resultando 117, de los cuales se eligieron 3 artículos y se revisaron en texto completo; finalmente, de éstos se seleccionaron 2 estudios que corresponden a ensayos clínicos aleatorizados fase III de calidad aceptable.

Forstpointner et al. (53), realizaron un ensayo clínico controlado aleatorizado de fase III, sin enmascaramientos, en el cual se comparó la adición de rituximab a la combinación fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona (R-FCM vs. FCM). Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo R-FCM recibieron una dosis de 375mg/m2 por día de rituximab en el día previo al ciclo de FCM. El tratamiento con FCM consistió en 25mg/m2 de fludarabina al día administrada por vía IV por 30 minutos en los días 1 a 3, 200mg/m2 de ciclofosfamida por día en infusión por 4 horas en los días 1 a 3, y 8mg/m2 de mitoxantrone por día administrado por vía IV por 30 minutos en el día 1. Los ciclos se repitieron después de cada 4 semanas para un total de 4 ciclos. En pacientes con conteos linfocíticos periféricos mayores a 20000/mm3 y/o masas tumorales grandes se condujo una pre-fase de citoreducción con ciclofosfamida en dosis de 200mg/m2 en infusión de una hora en los días 3 a 5. En cualquiera de los dos grupos (FCM o R-FCM) nuevamente se hizo asignación aleatoria de los pacientes que presentaron remisión completa o parcial para recibir dos ciclos de rituximab en los meses 3 y 6 después de completar la terapia, vs. sólo observación. Los ciclos de rituximab consistieron en 4 dosis de 375 mg/m2 al día durante 4 semanas consecutivas.
Se incluyeron en el estudio 147 pacientes de 61 instituciones participantes. De estos, 52 (35%) tenían LCM, los cuales fueron aleatorizados, pero sólo se reportan datos de 48 pacientes. Esto debido a que 9 pacientes de los diferentes grupos histológicos no estaban adecuadamente registrados, por lo cual fueron excluidos después de la aleatorización sin iniciar la terapia. Se seleccionaron pacientes que

presentaron no respuesta o recaída después de al menos una quimioterapia, así como recurrencia después de un trasplante autólogo de médula ósea. Se asignaron 24 pacientes al grupo FCM y 24 pacientes al grupo R-FCM. Entre los pacientes con LCM, una cuarta parte fueron mujeres, menos del 20 % habían recibido más de dos terapias previas, alrededor del 77 % había presentado remisión en la terapia previa y el compromiso extranodal más frecuente fue de la médula ósea.

Calificación de la evidencia

Puntaje SIGN: Alta calidad (++): mayoría de criterios cumplidos. Poco o ningún riesgo de sesgo. Es poco probable que los resultados sean cambiados por investigación posterior

El estudio tiene bajo riesgo de sesgo de selección, ya que la asignación se hizo aleatorizada, centralizada, por computador, estratificada y por bloques permutados. Aunque el estudio no fue enmascarado, no era posible modificar la asignación ni la valoración de los desenlaces durante el seguimiento. Sin embargo, se presentaron pérdidas de pacientes al inicio del seguimiento, después de la aleatorización, aunque fueron similares en ambos grupos y no se evidenció el impacto de estas pérdidas en el balance de los grupos en tratamiento. Así mismo, los desenlaces en evaluación estuvieron claramente definidos desde el protocolo, así como los periodos de valoración, por lo que no se considera que la falta de enmascaramiento haya implicado sesgos de detección. Finalmente, en el grupo de interés no se reportaron pérdidas de pacientes durante el seguimiento, por lo cual no se verifican sesgos de selección durante el seguimiento y el análisis se hizo por intención a tratar tanto para el desenlace de interés como para los subanálisis de interés. Sin embargo, para la población de interés del estudio, que es la población con LCM, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el desenlace de interés, lo cual puede ser consecuencia de un bajo poder, ya que el estudio no fue diseñado para población con LCM exclusivamente, por lo que las conclusiones para esta población derivan de un análisis de subgrupos.

Resultados

Desenlaces: tasa de remisión completa o parcial, tasa de progresión de la enfermedad ,tiempo libre de progresión, factores pronósticos de respuesta al tratamiento ,eventos adversos, supervivencia global

Resultados de tratamiento: Globalmente se detectó superioridad en el tratamiento con R-FCM [p=0,0064] en el análisis por protocolo del desenlace principal del estudio (tasa de remisión completa o parcial). En el análisis por intención a tratar, **tasa de remisión completa o parcial** fue de 58 % en el grupo FCM y 79 % en el grupo R-FCM [p=0,01]. La mediana de tiempo libre de progresión fue de 16 meses, comparada con 10 meses en el grupo FCM [p=0,0381], mientras la mediana de supervivencia global fue de 24 meses en el grupo FCM, la cual no se alcanzó en el grupo R-FCM en 4 años de seguimiento [p=0,0030]. En opinión de los autores, la segunda aleatorización para asignar rituximab durante el seguimiento vs. observación no impactó significativamente los hallazgos, ya que la asignación quedó balanceada entre los dos grupos (la segunda aleatorización se hizo de forma estratificada de acuerdo a remisión parcial o completa y a grupo histológico). En relación a **factores**

pronósticos de respuesta al tratamiento, se observó que tanto en pacientes con menos de dos terapias previas como en aquellos con más de dos terapias previas el grupo asignado a R-FCM hubo mayor remisión completa o parcial, comparado con el grupo asignado a FCM (82 % vs 71 % en grupo con dos o menos tratamientos previos y 74 % vs. 41 % en pacientes con más de dos tratamientos previos), al igual que en pacientes con respuesta refractaria al tratamiento anterior (62 % vs 20 %, respectivamente)

Específicamente en los pacientes con LCM, no se observaron diferencias significativas en las tasas de remisión completa ó parcial entre el grupo asignado al tratamiento FCM (46 %) vs. el grupo asignado al tratamiento R-FCM (58 %) [p=0,282]. Sin embargo, la tasa de remisión completa observada en el grupo FCM fue de 0 % y la del grupo R-FCM fue de 29 %, mientras la tasa de remisión parcial fueron de 46 % y 29 %, respectivamente. Por otra parte, la **tasa de progresión de la enfermedad** fue de 42 % y 29 %, respectivamente; mientras la muerte fue de 13 % y 0%, respectivamente. La mediana de **tiempo libre de progresión** fue de 8 meses en el grupo R-FCM mientras en el grupo FCM fue de 4 meses [p=0,3887]. La mediana de **supervivencia global** del grupo FCM fue de 11 meses mientras esta no se alcanzó en el grupo R-FCM en 4 años de seguimiento]p=0,0042]. A los dos años de seguimiento, 8 pacientes del grupo R-FCM (sobrevida global estimada: 65 %) y 4 pacientes en el grupo FCM (sobrevida global estimada: 35 %) permanecían vivos después de la terapia.

Eventos adversos: Globalmente, los eventos más frecuentemente observados en el estudio fueron mielosupresión y granulocitopenia, encontrándose que en el grupo con R-FCM fue más frecuente la linfocitopenia (51 %) comparado con el grupo FCM (39 %) [p=0,006]. No se reportaron diferencias en complicaciones infecciosas entre los grupos. También fueron frecuentes la náusea y el vómito, aunque no fueron diferentes entre los grupos y su severidad fue leve a moderada. No se reporta la frecuencia de eventos adversos para el grupo de pacientes con LCM específicamente.

Calidad de la evidencia

Globalmente se encontraron diferencias significativas en las tasas de remisión parcial y completa en los pacientes sometidos al tratamiento R-FCM, en comparación con quienes recibieron FCM, así como mayor tiempo libre de progresión y de supervivencia global, sin que se incrementaran los eventos adversos de manera significativa, o al menos sin implicaciones clínicas severas, de forma diferencial entre los dos grupos en comparación. Sin embargo, la evidencia para el grupo de pacientes con LCM es indirecta, a pesar de que la asignación en el estudio se hizo de forma estratificada de acuerdo al subgrupo histológico. Para el principal desenlace del estudio, que es la tasa de remisión (completa o parcial) no se observan diferencias significativas entre los grupos. De manera independiente, se observaron más eventos de remisión completa en el grupo R-FCM y más eventos de remisión parcial en el grupo FCM. Por otra parte, se observa que se incrementó el tiempo de supervivencia global así como de tiempo libre de progresión para el grupo asignado al tratamiento R-FCM, las cuales son clínica y estadísticamente significativas. Los autores no indican si el comportamiento observado en los eventos adversos en la población total es igual entre los subgrupos histológicos.
El estudio valora desenlaces de interés para la pregunta de la guía, sin embargo, aunque la valoración

metodológica global del estudio es de alta calidad, específicamente para la población interés se reduce, debido a que deriva de un análisis de subgrupos. Esto implica que el efecto del tamaño de muestra fue potencialmente insuficiente para encontrar diferencias significativas en el desenlace principal del estudio, que es la tasa de remisión completa o parcial y que las asociaciones significativas observadas podrían ser producto del azar, aunque se rescata que es concordante con el resultado global del estudio. Por otra parte, se resalta que no se detectaron pérdidas a lo largo del estudio, excepto las que se reportan antes del inicio del tratamiento, pero se considera que al no haber impactado significativamente en el balance de las características de base de la población, su potencial como sesgo es mínimo.

Se considera que la calidad del ensayo clínico es alta, sin embargo, la calidad de la evidencia para la población de interés es baja, ya que deriva de un análisis de subgrupos. Además, para el desenlace de eventos adversos, es indirecta, ya que no se indican los resultados específicamente para la población de interés.

Por desenlace:
- Supervivencia global: Moderada
- Supervivencia libre de recaída: Muy baja
- Tasa de remisión completa: Muy baja
- Tasa de recaída: Muy baja
- Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos: No se evaluó este desenlace
- Duración de la enfermedad: No se evaluó este desenlace
- Eventos adversos: Muy baja

Calidad Global (para la población de interés): **Baja.**

Hess et al. (173), realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado no enmascarado, fase III, que incluyó 162 pacientes que fueron asignados a recibir tensirólimus 175/75mg, 175/25mg ó el medicamento de elección del investigador. Se incluyeron pacientes con al menos 18 años de edad con LCM refractaria o en recaída después de 2-7 terapias previas, en quienes se hubieran intentado todas las terapias posibles, incluido trasplante de células madre hematopoyéticas. Pacientes con al menos 3 meses de expectativa de vida, Karnofsky de 60 o mayor, y función de médula ósea y órganos adecuada (de acuerdo a parámetros de laboratorio). De manera aleatoria (no es claro el procedimiento) se asignaron 54 pacientes al grupo tensirólimus 175/75mg, 54 pacientes al grupo tensirólimus 175/25mg y 54 pacientes al grupo de tratamiento elegido por el investigador. Posterior a la aleatorización un paciente asignado a este último grupo solicitó no recibir el tratamiento. Los pacientes tuvieron una mediana de 67 años, 81 % de los pacientes fueron hombres, con score Karnofsky mayor o igual a 80 en 85 % de los mismos.

La médula ósea estuvo comprometida en 46 % de los pacientes, y 97 % de los pacientes se encontraban en estadío III/IV. La mitad de los pacientes había recibido 2-3 regímenes previamente, y los demás 4-7. Los pacientes asignados al grupo de intervención fueron clasificados según dos

intervenciones: inicialmente todos recibieron 175mg por semana del medicamento, por 3 semanas, y posteriormente dosis semanales de 75 ó 25 mg (175/75mg ó 175/25mg). En el grupo control los pacientes asignados a este grupo recibieron el tratamiento de preferencia del investigador, cuya lista fue discutida por el grupo y actualizada a lo largo del estudio. Los medicamentos recibidos fueron Gemcitabina IV (22), fludarabina IV (12), fludarabina oral (2), chlorambucil oral (3), cladribine IV (3), etopósido IV (3), ciclofosfamida oral (2), talidamida oral (2), vinblastina IV (2), alemtuzumab IV (1) y lenalidomide oral (1).

Calificación de la evidencia
Puntaje SIGN Aceptable (+): Cumple la mayoría de criterios. Algunas fallas en el estudio con un riesgo asociado de sesgo, las conclusiones pueden cambiar a la luz de estudios adicionales.

Se considera que en el estudio hay riesgo de sesgo de selección, ya que aunque los investigadores mencionan que hubo selección aleatoria, no indican cómo fue el procedimiento. Por otra parte, se observa que los pacientes son similares entre los grupos T175/25 y T175/75, pero en comparación con el grupo control, tienen diferencias en el número de tratamientos previos, lo cual implica que los pacientes no estaban balanceados en línea de base. La asignación del tratamiento en el grupo control fue definida por los investigadores con base en criterios que no son claros, generando un grupo control heterogéneo. El riesgo de sesgo de información para los desenlaces principales está minimizado, ya que este se hizo de manera independiente por un comité que valoró unos parámetros clínicos y paraclínicos para definir la ocurrencia o no del desenlace de interés. No se reportan pérdidas en el seguimiento, salvo por un paciente que solicitó no iniciar el tratamiento y quien había sido asignado al grupo de medicamento definido por el investigador, y los análisis se hicieron por intención a tratar. Sin embargo, pudo haber sesgo de selección en el seguimiento de los pacientes, ya que no es claro con qué criterio el investigador decidió modificar el tratamiento de 11 % de los pacientes asignados al grupo de manejo con el medicamento de preferencia del investigador.

Resultados
Desenlaces: supervivencia libre de progresión, tiempo libre de progresión, supervivencia global, eventos adversos

Eficacia: Para el desenlace principal, supervivencia libre de progresión valorado de un comité independiente, se encontró un HR 0,44 [IC97,5 %=0,25-0,79] en la comparación T175/75 vs. IC (Investigator choice), mientras para la misma comparación con el grupo T175/25 fue de 0,65 [IC97,5 %=2,39-1,10]. El tiempo libre de progresión para los grupos T175/75, T175/25 e IC mostró medianas de 4,8 meses [IC97,5 %=3,1-8,1], 3,4 [IC97,5 %=1,9-5,5] y 1,9 [IC97,5 %=1,6-2,5], respectivamente.
Se evaluaron estos mismos desenlaces, pero según la valoración del investigador, los HR fueron 0,39 [IC97,5 %=0,25-0,63] y 0,41 [IC97,5 %=0,26-0,65], respectivamente. Los tiempos libres de progresión fueron 4,8 meses [IC97,5 %=2,9-7,0] en el grupo T175/75mg, 3,7 [IC97,5 %=3,4-6,2] en el grupo T175/25mg y 1,8 [IC97,5 %=1,6-2,0] en el grupo IC.

Para el desenlace de supervivencia global, el HR para la comparación T175/75 vs. IC fue 0,77 [IC97,5 %=0,46-1,28] y para la comparación 175/25 vs. IC fue de 0,98 [IC97,5 %=0,60-1,62]. El tiempo de supervivencia global fue de 11,1 meses [IC97,5 %=8,2-18,0] en el grupo T175/75mg, 8,8 [IC97,5 %=6,4-14,5] en el grupo T175/25mg y 9,5 [IC97,5 %=5,3-15,1] en el grupo IC. No se detectaron diferencias en la respuesta al tumor ni en el tiempo o la duración de la respuesta.

Eventos adversos: Los eventos que más se reportaron en la población fueron trombocitopenia (72 % y 82 % en los grupos T175/75 y T175/25mg vs. 53 % en el grupo IC). sólo la neutropenia (40 %), la disnea (28 %) y la leucopenia (40 %) fueron más frecuentes en el grupo IC que en los otros dos grupos (24 vs 32 %, 19 vs 20 % y 15 vs. 20 %, respectivamente). Así mismo, trombocitopenia grado 3 o 4 fue más frecuente en el grupo T175/75 (59 %), T175/25 (52 %) e IC (36 %).

Calidad de la evidencia

De manera global, se encuentra que el tratamiento con tensirólimus fue superior a la elección de los investigadores, aunque la comparación fundamentalmente recae en el medicamento gemcitabina y fludarabina, a pesar de lo cual el grupo control puede ser heterogéneo. Debe tenerse en cuenta que la elección de estos medicamentos pudo estar relacionada con la severidad de la LCM de los pacientes incluidos, dado que según la estimación del tamaño de muestra se esperaba encontrar un HR de 0,48 con medianas de tiempo de supervivencia libre de progresión de 6,2 meses en el grupo tensirólimus y 3,0 meses en el grupo IC, mientras las encontradas en el estudio fueron muy inferiores (en el grupo control fue de 1,9 meses [IC97,5 %1,6-2,5 %], sugiriendo pacientes mucho más comprometidos de lo esperado. De hecho, al menos un 10 % más de pacientes llevados a manejo con IC habían recibido más de 4 tratamientos, comparado con los otros dos grupos, lo cual limita las opciones de manejo de estos pacientes así como reduce el tiempo y la probabilidad de permanecer libre de progresión. Una debilidad clave de este estudio es que no es claro en qué condiciones se modificó el tratamiento de los pacientes descontinuaron el tratamiento por solicitud del investigador, que fueron el 11 %, en comparación con el 0 o el 2 % de los otros dos grupos, teniendo en cuenta que la asignación no estaba enmascarada, y a que no se relaciona con progresión de la enfermedad, solicitud del paciente, evento adverso o deterioro del paciente. Finalmente, los investigadores indican que la asignación fue aleatoria, pero no es clara la metodología de la misma. Se considera que los resultados de este estudio pueden tenerse en cuenta con precaución.

Calidad por desenlace:

- Supervivencia global: Muy baja
- Supervivencia libre de recaída: Baja
- Tasa de remisión completa: Muy baja
- Duración de la respuesta: Muy baja
- Tasa de recaída: Baja
- Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos: Muy baja
- Eventos adversos: Muy baja

Calidad Global: Baja

De la evidencia a la recomendación

La evidencia es muy limitada para emitir una recomendación basada en la evidencia. El panel de expertos consideró que a pesar de que en la práctica se han utilizado muchos medicamentos, no existe una alternativa de tratamiento que haya mostrado ser mejor que otra en esta población. Se sugirió recomendar el uso de esquemas de acuerdo a la experiencia del médico tratante.

RECOMENDACIÓN 16.1	Se sugiere que el tratamiento de rescate de pacientes con linfoma del manto en recaída o con enfermedad refractaria se realice con esquemas de quimioterapia combinada con rituximab sin que se pueda definir un esquema en particular o con medicamentos con otros mecanismos de acción como inhibidores de vías de señalización, al mejorar las tasas de respuesta y supervivencia libre de evento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

6.4Linfoma Hodgkin

6.4.1 Diagnóstico y estadificación

Tópico 10. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma Hodgkin

El linfoma Hodgkin es una neoplasia derivada de los linfocitos B la cuál tiene potencial curativo con las estrategias actuales de tratamiento en un alto porcentaje de los pacientes. Tanto la supervivencia global (SG) como libre de evento (SLE) han mejorado de manera progresiva, incluso en los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad. Representa aproximadamente el 10% de todos los linfomas y tiene una presentación bimodal, con un pico de incidencia en adultos jóvenes y otro en pacientes mayores de 65 años (174,175).

Los motivos de consulta de los pacientes con LH pueden ser inespecíficos como son astenia, adinamia, pérdida de peso y fatiga, pero en la mayoría de los casos la causa de consulta es por aparición de adenopatías no dolorosas localizadas en una región detectable por palpación como cuello, axilas o región inguinal o síntomas derivados del compromiso de un órgano específico. Los pacientes también pueden referir perdida de peso, fiebre de aparición intermitente o diaforesis nocturna (síntomas B) (176).

Al examen físico se pueden encontrar adenomegalias en las diferentes ubicaciones anatómicas como son región retroauricular, cervical, axilar, epitroclear e inguinales, descritas clásicamente como de consistencia cauchosa e indoloras a la palpación (2). Dependiendo del compromiso y tamaño de las adenomegalias se puede palpar masas a nivel abdominal, hepatomegalia y/o esplenomegalia. Es inusual evidenciar al examen físico compromiso extraganglionar.

Según tenga compromiso o no de la medula ósea, hallazgo poco frecuente, se puede encontrar palidez mucocutanea, taquicardia, disnea, pobre tolerancia al ejercicio (síndrome anémico), síndromes hemorrágicos (trombocitopenia) o procesos infecciosos por neutropenia

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	*Se debe sospechar Linfoma Hodgkin en pacientes con adenopatías de crecimiento progresivo asociadas o no a la presencia de síntomas B.* *Los síntomas derivados del compromiso medular estan dados por la presencia de anemia, trombocitopenia o neutropenia, con manifestaciones clínicas de astenia, palidez, sangrado o fiebre.* *Se recomienda la realización de una historia clínica y examen físico completos, registrando cada una de las áreas nodales comprometidas y la presencia de esplenomegalia o hepatomegalia como parte de la evaluación inicial de pacientes con Linfoma Hodgkin*

Tópico 11. Procedimientos necesarios para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de Linfoma Hodgkin

La realización de una biopsia apropiada es el punto de inicio para un diagnóstico correcto del linfoma Hodgkin. De igual forma como se ha discutido para otros tipos de linfoma, únicamente las biopsias escisionales o las biopsias con aguja gruesa son consideradas adecuadas para análisis histológico. Se requiere una evaluación morfológica, con coloraciones convencionales y la realización de estudios inmunohistoquímica del tumor, dentro de los cuales se incluyen usualmente el CD30, CD15,CD20,CD3, PAX-3, LMP-1 (22),

Para poder realizar una adecuada estadificación de los pacientes con Linfoma Hodgkin (LH) es necesaria la realización de una historia clínica y un examen físico dirigidos (177). Específicamente, se debe establecer la presencia de síntomas B (temperatura mayor a 38.3°C, diaforesis o pérdida de más del 10% del peso en un periodo de 6 meses) y de adenopatías o visceromegalias detectables al examen clínico (176). Los síntomas B pueden ser referidos por 25 - 40% de los pacientes, las adenopatías se localizan en el cuello en más de dos terceras partes de los individuos con LH y la afectación extra-nodal es relativamente menos frecuente (10 - 15% de los casos) (177,178). Los hallazgos anteriores tienen implicaciones pronósticas e influenciaran la estadificación de los pacientes (83).

Todos los pacientes deben ser valorados con una tomografía computarizada (TAC) simple y contrastada que incluya el cuello, el tórax y el abdomen. Donde esté disponible, la tomografía por emisión de positrones (PET-CT de las siglas en inglés) se considera como una alternativa de igual o incluso de mayor utilidad para la estadificación de los pacientes con LH (179). La afectación de la médula ósea es un evento relativamente infrecuente (5 - 8% de los casos). Sin embargo, se recomienda la realización de estudio morfológico completo de la médula ósea en los pacientes al momento de la presentación. Este examen podrá ser omitido en aquellos pacientes que han valorados con PET-CT(180).

Al momento de la presentación se deben solicitar los siguientes exámenes paraclínicos adicionales para complementar el proceso de una estadificación y poder establecer la presencia de enfermedades concomitantes que puedan llegar a influenciar las decisiones terapéuticas: hemoleucograma con velocidad de sedimentación globular, bilirrubina total y directa, transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, serologías de infecciones virales (Hepatitis B, Hepatitis C y VIH), prueba de embarazo (mujeres en edad fértil) y una valoración de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica) (177).

La estadificación de los pacientes con LH se deberá realizar tomando en cuenta la información obtenida a través de la historia clínica, el examen físico y las pruebas complementarias según las recomendaciones del grupo internacional de expertos (Clasificación de Lugano) como se presentan en la Tabla 6-4.

Tabla 6-4. Clasificación de Lugano

Estadio	Afectación	Afectación extra-nodal
I	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Una sola lesión extra-nodal
II	Dos o más grupos nodales, del mismo lado del diafragma	Estadios ganglionares I y II con compromiso contiguo extra-nodal limitado
III	Ganglios a ambos lados del diafragma; ganglios sobre el diafragma más compromiso esplénico	No aplica
IV	Compromiso extra-linfático no contiguo	No aplica

Las amígdalas, el anillo de Wladeyer y el bazo se consideran como tejido nodal.
La ausencia o presencia de síntomas B, subdivide a los pacientes en dos grupos (sufijos A o B).
El sufijo E se asignará de acuerdo a los criterios de la columna de afectación extra-nodal.
El sufijo X para el compromiso “bultoso” no es indispensable, e recomienda consignar el mayor diámetro de la lesión dominante.

Tabla 6-5. Característica de riesgo desfavorable para pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano

Según EORTC	Según GHSG
Adenomegalia mediastinal grande (>0.35 del diámetro torácico en T5-T6)	Adenomegalia mediastinal grande (>1/3 del diámetro torácico)
VSG ≥ 50 sin síntomas B	VSG ≥ 50 sin síntomas B
VSG ≥ 30 con síntomas B	VSG ≥ 30 con síntomas B
Edad > 50 años	Afectación extra-nodal
Afectación ≥ 4 regiones nodales	Afectación ≥ 4 regiones nodales

EORTC; *European Organization for the Research and Treatmen of Cancer*. GHSG; *German Hodgkin Study Group*. VSG Velocidad de sedimentación globular.
*La presencia de al menos uno de los criterios confiere un riesgo desfavorable

Tabla 6-6. Índice pronóstico internacional para pacientes con Linfoma Hodgkin avanzado

Edad > 45 años
Sexo masculino
Albúmina sérica < 4 g/dl
Hemoglobina < 10.5 g/dl
Enfermedad estadio IV
Leucocitosis (≥ 15,000/mm^3
Linfopenia (< 600/mm^3 o < 8% del recuento total de glóbulos blancos)

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	*Se debe realizar una historia clínica dirigida, buscando específicamente la presencia de síntomas B en los pacientes con LH. Un examen físico completo deberá buscar identificar adenopatías en las diferentes regiones ganglionares y una posible afectación extra-nodal.* *Se debe realizar TAC simple y contrastada del cuello, tórax y abdomen. La PET / CT es una alternativa de igual o mayor utilidad en aquellos lugares en donde esté disponible.* *Debe realizarse un estudio morfológico completo de la médula ósea. Sin embargo, este podrá ser omitido en aquellos pacientes a los cuales se les practicó PET/CT como parte de la evaluación inicial.* *Deben realizarse las siguientes pruebas de laboratorio; hemograma con velocidad de sedimentación globular, bilirrubina total y directa, transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina y creatinina sérica. Se recomienda igualmente realizar una tamización serológica de infecciones virales (Hepatitis B, Hepatitis C y VIH), una prueba de embarazo (mujeres en edad fértil) y una valoración de la función cardíaca mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica.* *El estadio de la enfermedad del paciente será asignado de acuerdo a la Clasificación de Lugano.* *Los pacientes con enfermedad temprana (Estadios I-II), deben ser asignados al grupo de riesgo favorable o desfavorable usando una de las escalas disponibles para tal fin.* *Los pacientes con enfermedad temprana (Estadios I-II), deben ser asignados al grupo de riesgo favorable o desfavorable usando una de las escalas disponibles para tal fin*

6.4.2 Tratamiento del linfoma Hodgkin

Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable	Quimioterapia ABVD + Radioterapia	Quimioterapia ABVD	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Eventos adversos

Introducción

El Linfoma Hodgkin (LH) es una forma de enfermedad maligna del tejido linfático que representa aproximadamente 0.7% de todos los tipos de cáncer, con cerca de 59.000 casos nuevos por año a nivel mundial (13). La incidencia tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia entre los 20 y los 24 años y un segundo pico en pacientes mayores de 60 años. El pronóstico de los pacientes con LH ha mejorado en los últimos años y se considera que esta enfermedad es altamente curable con el tratamiento con quimioterapia combinada y en algunos casos con la adición de radioterapia. Esta revisión aborda el tratamiento de pacientes en estadio temprano favorable.

Resumen de la evidencia

La búsqueda arrojó una revisión sistemática que abordó la pregunta clínica (181) quimioterapia más radioterapia vs. radioterapia. Incluyó dos estudios que se referían específicamente a la pregunta de esta guía. Esta revisión fue evaluada como de alta calidad con la metodología SIGN. En el primer ítem, los autores evalúan los desenlaces con la escala GRADE y los estudios individuales con la escala de riesgo de sesgo Cochrane, aunque no presentan una evaluación explícita individual de cada uno de los estudios incluidos. Con los datos que proveen sobre la posibilidad de sesgos, es posible hacer una evaluación de riesgo de cada uno de los estudios, de todas formas. En el segundo ítem, la revisión no incluyó 10 o más estudios primarios. Los autores de la revisión realizaron una evaluación GRADE de los desenlaces. Los desenlaces supervivencia global y tasa de respuesta completa obtuvieron una calificación alta. En la revisión, los autores califican la tasa de remisión completa como moderada por imprecisión producto de heterogeneidad. Sin embargo, el resultado del subgrupo quimioterapia ABVD carece de esto: es homogéneo y preciso. La evaluación para control tumoral fue moderada por heterogeneidad en la definición del desenlace. Los desenlaces eventos adversos agudos y neoplasias no fueron estimables. La toxicidad a largo plazo no fue reportada en pacientes con estadios tempranos.

Un estudio primario complementa los hallazgos de la revisión sistemática aunque no responde directamente la pregunta de la guía. El experimento clínico factorial de no inferioridad de Engert et al (182), compara quimioterapia ABVD de 2 y 4 ciclos y radioterapia de 20 y 30 Gy. Obtuvo una calificación de alta calidad en la evaluación SIGN.

Herbst y cols. (2011) (181) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que comparó quimioterapia más radioterapia vs. quimioterapia en pacientes con LH temprano favorable y desfavorable. Incluyó 3 esquemas de tratamiento: ABVD, CVPP (ciclofosfamida, vinblastina, procarbazina y prednisona) y EBVP (epirrubicina, bleomicina, vinblastina y prednisona) escalada contra ABVD en pacientes con LH en estadios temprano desfavorable o avanzado. La búsqueda incluyó experimentos clínicos (n=5) entre enero de 1977 y noviembre de 2010, sin restricción de idioma. Dos estudios incluidos - México B2H031 (Avilés 1998) (183) y MSKCC 90-44 (Straus 2004) (184) - analizaron la quimioterapia ABVD, con medianas de seguimiento de 11,4 y 5,6 años, respectivamente.

En el estudio de Avilés y cols. (183) incluyeron 201 pacientes con enfermedad supradiafragmática y con masa enfermedad voluminosa, estadios clínicos I y II, mientras que Straus y cols. (184) incluyeron 152 pacientes sin enfermedad con masa en estadios I a IIIA (30 a 50 % con enfermedad desfavorable). Los autores de la revisión sistemática excluyeron estudios cuasiexperimentales y aquellos con menos de 10 pacientes por brazo. Los autores reportan que hubo mejor supervivencia global (HR 0,40 IC 95 % 0,27-0,61; I^2 = 0 %; GRADE: alta) y control tumoral (HR 0,41 IC 95 % 0,25–0,66; I^2 = 68 %; GRADE: moderada) en el grupo quimioterapia más radioterapia comparado con sólo quimioterapia. No encontraron diferencias en el tipo de quimioterapia (p=0,14) o estadio de la enfermedad (p=0,31). Sin embargo, no encontraron un efecto en la tasa de respuesta completa (RR 1,07 IC 95 % 0,98-1,17: I^2 = 57 %; GRADE: alta) entre los grupos. En el análisis de subgrupos, la supervivencia global estimada (HR 0,30 IC 95 % 0,18-0,50; I^2 = 0 %) y el control tumoral (HR 0,47 IC 95 % 0,16-1,35; I^2 = 79 %) fueron mayores en pacientes que recibieron quimioterapia ABVD más radioterapia comparado con ABVD. En la tasa de remisión completa, un resultado similar al de todos los esquemas de quimioterapia fue reportado para el régimen ABVD más radioterapia (RR 1,02 IC 95 % 0,95-1,09; I^2 = 0 %). Eventos adversos como leucopenia o neutropenia grado III/IV OMS, trombocitopenia grado I/II OMS, náusea o vómito grado I/II OMS, registrados en el estudio México B2H031 (183), fueron más frecuentes en el grupo que recibió quimioterapia ABVD más radioterapia comparado con quimioterapia ABVD. La fibrosis pulmonar fue más frecuente en el grupo que recibió radioterapia en el estudio MSKCC 90-44 (184) (22 % vs. 7 %), sin embargo, en el estudio México B2H031 (183) no se reportaron casos de fibrosis pulmonar. La ocurrencia de neoplasias fue similar en ambos grupos en el estudio de Avilés 1998 (183). En la serie de Straus 2004 (184), dos pacientes más presentaron neoplasias secundarias posterior al inicio de radioterapia.

Engert y cols. (HD10 – 2010) (182), realizaron un experimento clínico factorial 2x2 de no inferioridad en el objetivo tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento. Incluyeron 1190 pacientes con edades entre 16 y 75 años con diagnóstico nuevo de LH confirmado por histología en estadios clínicos I y II, sin factores de riesgo. La mediana de seguimiento fueron 7,5 años. Los cuatro brazos de tratamiento fueron a) cuatro ciclos de ABVD y radioterapia 30-Gy (n=298), b) cuatro ciclos de ABVD y radioterapia

20-Gy (n=298), c) dos ciclos de ABVD y radioterapia 30-Gy (n=295), d) y dos ciclos de ABVD y radioterapia 20-Gy (n=299). Consideraron como margen de no inferioridad 7 % en el límite inferior del intervalo de confianza de la diferencia en el desenlace principal. Los investigadores no encontraron interacción relevante entre la quimioterapia y la radioterapia. Por este motivo unificaron los grupos de quimioterapia de acuerdo al número de ciclos (4 vs. 2) y los de radioterapia de acuerdo a la dosis (30 vs. 20 Gy) para el análisis. La diferencia entre 4 y 2 ciclos de quimioterapia ABVD en la tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento a 5 años fue -1,9 puntos porcentuales (IC 95 % -5,2 – 1,4). Entre las dosis de radioterapia 30 vs 20 Gy, la diferencia fue de -0,5 puntos porcentuales (IC 95 % -3,6 – 2,6). Lo que indica que la terapia con dos ciclos de ABVD y radioterapia 20-Gy no fue inferior a cuatro ciclos ABVD y radioterapia 30-Gy en la tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento a 5 años. No se encontraron diferencias entre los grupos de ciclos de ABVD en la supervivencia global (HR 1,02 IC 95 % 0,61 – 1,72) o libre de progresión (HR 1,22 IC 95 % 0,85 - 1,77). Un efecto similar se encontró en la comparación de dosis de radioterapia 20 vs. 30 Gy en la supervivencia global (HR 0,86 IC 95 % 0,49 – 1,53) y libre de progresión (HR 1,01 IC 95 % 0,68 – 1,48). La tasa de remisión completa fue alta y similar entre las comparaciones de número de ciclos de ABVD (4 vs 2 ciclos: 96,5 vs. 96,8 %) y dosis de radioterapia (30 vs. 20 Gy: 99,0 vs. 97,4 %). En cuanto a eventos adversos, la toxicidad grado III/IV fue mayor en pacientes que recibieron cuatro ciclos de ABVD comparados con los que recibieron dos (51,7 vs. 33,2 %; p<0,001) y en quienes recibieron 30-Gy de radioterapia comparados con quienes recibieron 20-Gy (8,7 % vs. 2,9 %: p<0,001). El grupo ABVD de cuatro ciclos tuvo 6 muertes relacionadas con el tratamiento mientras que en el grupo de dos ciclos sólo hubo una. No se encontraron diferencias en la aparición de neoplasias secundarias entre el número de ciclos de ABVD (4 vs. 2: 4,5 vs. 4,7 %; p=0,89) y la dosis de radioterapia (30 vs. 20-Gy: 5,4 vs. 4,1 %; p=0,34).

De la evidencia a la recomendación

A partir de evidencia de calidad alta se puede recomendar el tratamiento con dos ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido en la dosis referida para los pacientes en estadio temprano favorable. El panel resalta la necesidad de una óptima estadificación y categorización del riesgo.

RECOMENDACIÓN 17.1	Se recomienda el tratamiento con dos ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 20 Gy en pacientes con linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable por sus altas tasas de respuesta y supervivencia.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕⊕

Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado	Quimioterapia ABVD +/- Radioterapia (temprano desfavorable)	Quimioterapia BEACOPP +/- Radioterapia	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Eventos adversos
	Quimioterapia ABVD (avanzado)	Quimioterapia BEACOPP o Stanford V	

Introducción

La mejoría en la supervivencia de pacientes con Linfoma Hodgkin, hace que la selección del tratamiento con mejores tasas de respuesta y que derive en una menor toxicidad a largo plazo (morbilidad y mortalidad cardíaca y segundas neoplasias), ha derivado en que se hayan publicado diferentes estrategias de quimioterapia para esta población. La revisión detallada de los resultados en términos de respuesta y supervivencia y la toxicidad aguda y tardía, permitirán seleccionar la mejor opción terapéutica. La búsqueda realizada aborda el tratamiento de pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio avanzado para definir el mejor esquema o plan de tratamiento.

Resumen de la evidencia

La búsqueda arrojó una revisión sistemática que abordó la pregunta clínica (Bauer 2011) (185). Esta revisión fue evaluada como de alta calidad con la metodología SIGN.

Un estudio primario respondió a la comparación quimioterapia ABVD versus BEACOPP en LH con estadio temprano desfavorable- El experimento clínico recibió una calificación SIGN de alta calidad. Otro estudio evaluó la misma comparación pero en población con LH en estadio avanzado (Viviani 2011) (15). Este experimento clínico tuvo una calificación de alta calidad con la metodología SIGN.

Bauer y cols. (2011) (185), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que comparó quimioterapia BEACOPP escalada contra ABVD en pacientes con LH en estadios temprano desfavorable o avanzado. La búsqueda incluyó experimentos clínicos (n=5) entre 1990 y agosto de 2010, sin restricción de idioma, que seleccionaron pacientes con LH confirmado por histología. Los autores reportan que no hubo diferencias en la supervivencia global (HR 0,80 IC 95 % 0,59-1,09; I^2= 0 %; GRADE: moderada) y la mortalidad asociada a tratamiento (RR 5,05 IC 95 % 0,25 - 103,87) entre los grupos. Sin embargo, sí encontraron un efecto en la tasa de respuesta completa (RR 1,11 IC 95 % 1,06-1,16: I^2 = 0 %; GRADE: alta) y supervivencia libre de progresión (HR 0,53 IC 95 % 0,44-0,64; I^2=

0 %; GRADE moderada) a favor del grupo BEACOPP. Para la supervivencia global o libre de progresión, los autores no encontraron diferencias entre los subgrupos por estadios de la enfermedad (p=0,39; p=0,67; respectivamente). En cuanto a la toxicidad, los autores informan mayor frecuencia de eventos grado III/IV OMS de toxicidad hematológica, alopecia, mucositis y dolor en el grupo BEACOPP, comparado con ABVD. Los autores no encontraron diferencias en la incidencia de constipación, náuseas o toxicidad neurológica grado III/IV OMS entre los grupos (GRADE: moderada). Para el desenlace amenorrea, como causa secundaria de infertilidad, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento (RR 1,07 IC 95 % 0,83-2,26; GRADE: muy baja).

Eich y cols. (HD11) (60) realizaron un experimento clínico factorial 2x2 con dos objetivos: 1) demostrar la superioridad del régimen BEACOPP comparado con ABVD y 2) poner a prueba la no inferioridad de la radioterapia con 20-Gy comparada con 30-Gy. Incluyeron pacientes con edades entre 16 y 75 años con LH confirmado por histología en estadios clínicos IA, IB o IIB, con factores de riesgo. Los cuatro brazos de tratamiento fueron a) cuatro ciclos de ABVD y radioterapia 30-Gy (n=356), b) cuatro ciclos de ABVD y radioterapia 20-Gy (n=347), c) cuatro ciclos de BEACOPP y radioterapia 30-Gy (n=341), d) y cuatro ciclos de BEACOPP y radioterapia 20-Gy (n=351). Consideraron como margen de no inferioridad una diferencia ≥ 7 % en el límite inferior del intervalo de confianza. Los investigadores encontraron interacción relevante entre la quimioterapia y la radioterapia, razón por la cual analizaron cada uno de los brazos de forma separada en la tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento, supervivencia global y libre de progresión, a 5 años.

La terapia con BEACOPPx4 y radioterapia 30-Gy no fue inferior a BEACOPPx4 y radioterapia 20-Gy en la diferencia entre tasas de pacientes libres de falla en el tratamiento (-0,8 % IC 95 % -5,8 - 4,2 %). No hallaron diferencias significativas en las demás comparaciones para supervivencia global, libre de progresión o tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento. La toxicidad grado III/IV OMS fue más frecuente en el grupo de quimioterapia BEACOPP comparado con ABVD (73,8 vs. 51,5 %; p<0,001). De acuerdo a los criterios de comunes del Instituto Nacional de Cáncer, la radioterapia con 30-Gy presentó más eventos de toxicidad grado III o IV comparado con radioterapia 20-Gy (12,0 vs. 5,7 %; p<0,001). No hubo diferencias en la aparición de neoplasias secundarias o mortalidad entre los grupos.

Viviani y cols. (2011) (15) comparan la terapia con seis ciclos de ABVD (n=168) contra ocho ciclos de BEACOPP (n=163) en pacientes con LH avanzado, con una mediana de seguimiento de 61 meses. Encuentran que la tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento a 7 años fue superior en el brazo BEACOPP comparado con ABVD (85 vs. 73 %, p=0,004). También hubo mayores tasas de respuesta completa en el brazo BEACOPP comparado con ABVD después de la fase quimioterapia (70 vs. 64 %) y radioterapia (81 vs. 76 %). Los autores no encontraron diferencias en los grupos en la supervivencia global a 7 años, incluida terapia de rescate, entre los grupos (HR 0,75 IC 95 % 0,39-1,45). En cuanto a la toxicidad hubo mayor proporción de pacientes que tuvieron al menos un episodio de efectos tóxicos en cualquier ciclo en grupo BEACOPP comparado con ABVD. La frecuencia de eventos hematológicos y no hematológicos fue significativamente mayor en quienes recibieron BEACOPP (43 vs. 81 %, p<0,001; 7 vs. 19 %, p=0,001).

Hoskin y cols. (2009) (17) compararon el régimen ABVD de 6 a 8 ciclos (n=259) contra 12 semanas de terapia con Stanford V (n=261) en pacientes con LH avanzado. Incluyeron pacientes con edades entre 18 y 60 años con estadios clínicos IIB, III ó IV. El estudio fue detenido prematuramente por problemas con el suministro de mercloretamina. No hallaron diferencias en la supervivencia libre de progresión (HR 1,11 IC 95 % 0,77-1,6) o global (HR 0,76 IC 95 % 0,41-1,38) a 5 años, entre los grupos. La respuesta completa al final de la quimioterapia fue superior en el grupo ABVD en comparación con Stanford V (55 % vs. 36 %; p<0,001). La estimación de esta variable al final de tratamiento fue mayor en el grupo ABVD pero no alcanzó la significación estadística (67 % vs. 57 %; p=0,36). La toxicidad pulmonar grado III/IV OMS fue mayor en grupo ABVD (10 vs. 2 %). Sin embargo, hubo un efecto contrario en la toxicidad no pulmonar, con mayor frecuencia de eventos en el grupo Stanford V (8 vs. 19 %).

Chisesi y cols (2011) (186), analizaron las terapias ABVD (seis ciclos), MEC y Stanford V (12 semanas) en pacientes con estadio clínico IIB, III o IV y edades entre 15 y 65 años. En esta guía se reportan los resultados de los brazos ABVD (n=122) y Stanford V (n=107). Los autores encontraron mayor tasa de supervivencia (75 vs. 45 %; p<0,001[2]) y de progresión libre de fallas (84 vs. 68 %; p<0,001[1]) a 10 años en el grupo ABVD comparado con Stanford V. Aunque la supervivencia global a 10 años fue mayor en el brazo ABVD, no alcanzó el umbral de significación estadística (87 vs. 78 %, p=0,40[1]). La frecuencia de muerte en remisión completa (17 vs. 30 %) y por cualquier causa (12 vs 18 %) fue superior en el brazo Stanford V. De acuerdo a una publicación previa de este estudio (Gobbi 2005) (187), con una mediana de seguimiento de 61 meses en ese momento, hubo una mayor frecuencia de toxicidad hematológica en el brazo Stanford V comparado con ABVD. En el seguimiento a largo plazo, no hubo diferencias en la toxicidad tardía.

Gordon y cols. (2013) (18) incluyeron pacientes con LH avanzado con una mediana de seguimiento de 6,4 años. Compararon ABVD seis a ocho ciclos (n=399) contra Stanford V (n=395) por 12 semanas. No reportaron diferencias en la supervivencia libre de fallas (74 vs. 71 %: p=0,32) o global (HR 0,97 IC 95 % 0,65-1,43) a 5 años entre ABVD y Stanford V. La tasa de respuesta completa también fue similar entre los grupos (72,7 vs. 68,7 %). Los autores informan que la linfopenia grado III (42 vs. 78 %, p<0,001), leucocitopenia y neuropatía sensorial o motora, grado III/IV, fueron más frecuentes en el brazo Stanford V. No hubo diferencias en la toxicidad pulmonar entre los grupos. En el análisis por grupos de riesgo, según puntaje pronóstico internacional, se encontró una supervivencia a 5 años significativamente superior en el grupo de alto riesgo que recibió terapia ABVD comparado con Stanford V (HR 1,6 IC 95 % 1,06-2,47). En el análisis de pacientes con edad igual o mayor a 60 años (Evens 2013) (188), tampoco se encontró diferencia en la supervivencia libre de fallas (53 vs 42 %, p=0,99) o global (64 vs 51 %; p=0,90) a 5 años. Sin embargo, el análisis del desenlace supervivencia libre de fallas, en este subgrupo de pacientes, no cumple con el supuesto de riesgos proporcionales. Los eventos de toxicidad hematológica fueron mayores en el brazo Stanford V comparado con ABVD (283 vs. 250). La toxicidad pulmonar por bleomicina fue significativamente superior en quienes recibieron quimioterapia ABVD comparado contra los que recibieron Stanford V (43 vs 5 %, p=0,04). Los eventos

[2] P valor para los tres brazos de tratamiento.

en la neuropatía sensorial fueron más frecuentes en el brazo ABVD (12 vs. 0). Por el contrario, la proporción de eventos de neuropatía motora fueron mayores en el brazo Stanford V (8 vs. 14).

De la evidencia a la recomendación

El panel consideró que la evidencia permite formular una recomendación respecto al tratamiento de los dos grupos de pacientes considerados con evidencia de calidad alta.
Aunque algunos esquemas intensificados parecen tener un modesto beneficio en la supervivencia, la toxicidad asociada permite considerar al ABVD como la terapia de elección por sus tasas de respuesta y supervivencia con un perfil de seguridad favorable.

RECOMENDACIÓN 18.1	Se recomienda el tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 30 Gy en pacientes adultos con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable por su beneficio en supervivencia global y libre de recaída
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕⊕

RECOMENDACIÓN 18.2	Se recomienda el tratamiento con seis ciclos de quimioterapia ABVD en pacientes con linfoma Hodgkin en estadio avanzado por sus tasas de respuesta y prolongación de la supervivencia global y libre de evento y menor toxicidad que terapias más intensivas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕⊕

7. Implementación

7.1 Introducción

"Las GPC se basan en revisiones sistemáticas de la literatura biomédica y recomiendan líneas de actuación clínica de diferentes grados, según la calidad de la evidencia científica en la que se sustentan". Están dirigidas a profesionales y pacientes, y permiten la toma de decisiones con base en información basada en la evidencia, con el propósito disminuir la variabilidad de la práctica médica con el fin de garantizar un nivel óptimo de calidad y mejorar así la atención en salud(189).

Para lograr el objetivo de una GPC no basta con que se haya desarrollado en forma válida, pues el conocimiento por sí mismo no es el único factor a tener en cuenta en la práctica médica. Es así, como se debe buscar la implementación de las recomendaciones(190), lo que representa una dificultad, pues es ya ampliamente conocido que existe una brecha entre el desarrollo de la misma y su implementación en la práctica y en los contextos locales(191); por más que la guía sea de excelente calidad, si no hay unas buenas estrategias para implementarla, podría no surtir el efecto esperado.

"Para que se logre el cumplimiento de las expectativas de un impacto positivo en la calidad y asignación del gasto de atención, se requiere del personal de salud una actitud receptiva a las recomendaciones de las GPC y la flexibilidad para realizar un cambio en su práctica"(192).

Éste plan contiene el análisis del contexto local o regional tanto desde la prestación del servicio como del contenido social, además de la viabilidad de la puesta en práctica de las recomendaciones, teniendo en cuenta a usuarios, pacientes, profesionales del área de la salud y tomadores de decisiones, las barreras y facilitadores para la implementación, y propuesta de estrategias de intervención que pueden resultar más efectivas y eficientes que finalmente se puedan aplicar de manera sistemática. Está basado en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, elaborada por el Ministerio de Salud y Protección Social y la Fundación Santa Fe de Bogotá(193).

El capítulo de implementación está conformado por un glosario de algunos términos clave, que podrían ser dirigidos a médicos generales o a no especialistas en hematología, para facilitar la comprensión de las recomendaciones trazadoras. Se relatan algunos antecedentes generales, se define el objetivo y el alcance de la implementación, para luego definir los principales actores que participan en dicha implementación, así como sus competencias específicas. Se habla del proceso de priorización de recomendaciones trazadoras, la identificación y análisis de barreras potenciales, se proponen las estrategias que podrían reducir la brecha, para finalmente, establecer cómo se podría realizar el monitoreo y medición del proceso de implementación.

La gran brecha que se presenta entre la elaboración de una GPC y su implementación, se da en el

7.2 Elementos para la implementación de la guía de práctica clínica, barreras y facilitadores

momento de recomendar una actuación en un contexto determinado a partir de lo que ha sido investigado en condiciones ideales.

Adicionalmente la historia muestra que cuando se desea introducir cambios a una determinada forma de trabajo siempre existirán problemas que dificulten su implementación, tanto resistencias institucionales como en los actores que se encuentran involucradas(194). Entre las características a las que se les puede atribuir dicha resistencia se encuentran: insuficiente tiempo para implementar nuevas ideas en el trabajo, insuficiente tiempo para leer o asistir a capacitaciones, organizaciones que no cuentan con infraestructura, tecnología o medios necesarios para la implementación o la prestación optima de servicio, escasa motivación, falta de actualización que permite deteriorar la práctica clínica.

“La implementación de una GPC, concierne diferentes actividades (educativas, administrativas) dirigidas a influir en el comportamiento de los destinatarios de la guía, conociendo su ambiente (organizacional, administrativo, sociocultural, económico, etc.) por ello, corresponde a un proceso planificado y sistemático para la introducción de una innovación o cambios de valor probado para superar las barreras o dificultades al cambio en el comportamiento de los usuarios de la GPC”(195). Es por esto, que se hace necesario en primer lugar, realizar una identificación de las principales barreras para la implementación de la Guía, para poder definir posteriormente, las estrategias para hacer frente a aquellas que puedan ser modificables.

El Ministerio de Salud y Colciencias en el marco de la convocatoria N° 536 han otorgado al Instituto Nacional de Cancerología el desarrollo de la GPC para linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos con el fin de generar una herramienta que permita de manera sistemática realizar un proceso de manejo integral con estándares mínimos de calidad en la atención de neoplasias hematológicas malignas; la GPC está basada evidencia científica actualizada y de calidad disponible con recomendaciones jerarquizadas según nivel de evidencia y grado de recomendación.

El capítulo de implementación, tiene por objetivo desarrollar herramientas que faciliten la implementación de las recomendaciones priorizadas de la GPC linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos para los servicios de hematología oncológica, quimioterapia, radioterapia, radiología, medicina nuclear y laboratorio de patología, entre otros servicios médicos y de apoyo, con el fin de orientar la práctica clínica de profesionales del área de salud.

7.2.1 Funciones de los actores del sistema

A continuación se enunciaran los actores y sus respectivas funciones teniendo en cuenta aspectos normativos y reglamentarios vigentes para el proceso de implementación, estas funciones son compartidas para la implementación de otras GPC.

Superintendencia Nacional de Salud:

- ✓ Realizar inspección, vigilancia y control a las EPS, prestadores y profesionales independientes, respecto a la implementación de la GPC linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos en relación al manejo integral, reducción de barreras de acceso y atención de quejas, reclamos y requerimientos de los usuarios de los servicios de salud.

Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS):

- ✓ Incorporar a los procesos de habilitación y acreditación de las instituciones de salud, el cumplimiento y seguimiento de la GPC linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos desarrollada en el país bajo altos estándares de calidad.
- ✓ Definir, conjuntamente con el IETS y los Grupos desarrolladores, indicadores de seguimiento a la implementación de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos, estableciendo mecanismos de recolección de datos y procesamiento de los mismos, que permitan calcular dichos indicadores.
- ✓ Verificar el reporte oportuno por parte de las EPS a la cuenta de alto costo, de los indicadores relacionados con el diagnóstico y manejo de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Garantizar inclusión en el POS de todos los procedimientos y/o medicamentos que hacen parte de las recomendaciones de la GPC.
- ✓ Divulgación de la GPC a través de distintos medios con distintos blancos, especialmente privilegiando la utilización de medios virtuales.
- ✓ Fortalecer asociaciones de pacientes con la difusión de las Guías dirigidas a pacientes.
- ✓ Favorecer mesas de trabajo y jornadas de capacitación con EPS, con el fin de disminuir las barreras administrativas para la implementación de las recomendaciones de la GPC, especialmente en el tema de autorizaciones médicas.
- ✓ Seguimiento y evaluación a indicadores de las EPS respecto a oportunidad y calidad en diagnóstico, acceso y oportunidad de inicio del tratamiento, pronóstico, sobrevida, entre otros.
- ✓ Informar sobre la oferta de servicios a nivel nacional que incluya servicios de diagnóstico y tratamiento de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos para la implementación de las recomendaciones de la GPC.
- ✓ Incluir en el Observatorio de Calidad de la Atención en Salud la información relativa a los indicadores de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Incorporar los datos necesarios para la construcción de indicadores de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos en el sistema de información en salud SISPRO, definiendo las responsabilidades de cada uno de los actores del sistema en la obtención de los mismos.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS):

- ✓ Desarrollar estrategias y herramientas que permitan diseminar y monitorear la implementación de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Conformar nodos territoriales que faciliten el proceso de implementación para la GPC.
- ✓ Brindar asistencia técnica a diferentes actores del SGSSS, para favorecer la implementación exitosa de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.

- ✓ Diseñar o acompañar la realización de estudios que permitan generar evidencia sobre las mejores prácticas de implementación de GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos en el país.
- ✓ Registrar los avances y el estado de la implementación de la GPC para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos, en asocio con el Ministerio de Salud y Protección Social.

Instituto Nacional de Cancerología:

- ✓ Asesorar al Ministerio de Salud y Protección Social, en la generación de políticas planes programas y proyectos relacionados con el tema del control de los linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos en el país.
- ✓ Promover la socialización e implementación de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Elaborar y difundir en apoyo del Ministerio de Salud y Protección Social, la academia y las asociaciones científicas, las competencias técnicas para la implementación de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Elaborar y desarrollar proyectos de investigación relacionados con la implementación de las recomendaciones para linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos que evidencien la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia de la enfermedad en Colombia.
- ✓ Generar guías, protocolos, manuales, instructivos y demás material técnico educativo relacionado con la enfermedad.
- ✓ Diseñar y promover programas de capacitación a médicos, especialistas y otros profesionales del área de la salud involucrados en el tratamiento de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Promover, a través del centro de educación para el paciente y la familia del INC, procesos de sensibilización, educación, adherencia al tratamiento y autocuidado, relacionados con el manejo de pacientes adultos con linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

Instituto Nacional de Salud:

- ✓ Capacitar, asesorar y brindar asistencia técnica a las entidades territoriales y demás actores sobre la vigilancia de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos en Colombia.
- ✓ Analizar y procesar la información generada de la vigilancia de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos en todos los departamentos de Colombia.
- ✓ Mantener la vigilancia de la incidencia y mortalidad de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos en el país.

Entidades territoriales:

- ✓ Diseñar y ejecutar el plan de implementación local de las GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Brindar asistencia técnica y vigilar el cumplimiento del presente plan de implementación de la GPC en población mayor de 18 años en los municipios / localidades.
- ✓ Verificar el cumplimiento de las condiciones de habilitación para servicios oncológicos que presten asistencia a pacientes con cáncer.

- ✓ Vigilar por parte de las Secretarías Departamentales, el cumplimiento de las condiciones de habilitación, para el manejo de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Capacitar al personal de las EPS, ESE e IPS del departamento y distrito en el presente plan de implementación de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Brindar asistencia técnica a los municipios en la implementación, monitoreo y seguimiento de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Velar por el cumplimiento de las metas establecidas en el Plan Decenal para el control del cáncer 2012-2021, con respecto a la línea estratégica referente a la atención, recuperación y superación de los daños causados por el cáncer.

Empresas Promotoras de Salud (EPS) (Régimen contributivo o Régimen Subsidiado):

- ✓ Disponer de sistemas de información que permitan recolectar los datos para calcular los indicadores de implementación de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos y reporte a la cuenta de alto costo.
- ✓ Diseñar y ejecutar planes de incentivos para instituciones y personal que contribuyan con la implementación efectiva de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Vigilar el cumplimiento de la implementación de la GPC, por parte de los prestadores que conforman su red de servicios.
- ✓ Promover la conformación y la articulación en red de las IPS de diferentes niveles de atención para garantizar la atención integral desde la tamización hasta el tratamiento, sin barreras de acceso que afecten el diagnóstico oportuno y el inicio del tratamiento.
- ✓ Disminuir o evitar las barreras administrativas y las autorizaciones parciales para el tratamiento integral de los pacientes con diagnóstico de Linfomas Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años en cualquier estadio.
- ✓ Garantizar el seguimiento a pacientes con diagnóstico linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos en cualquier estadio.
- ✓ Reportar oportunamente en la cuenta de alto costo los indicadores relacionados con el diagnóstico y manejo de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Implementar el presente documento y prestar asesoría a su red de servicios para desarrollar adecuadamente todas las estrategias dirigidas a la atención integral de pacientes con diagnóstico de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos en cualquier estadio entre su población afiliada.
- ✓ Realizar el seguimiento a la atención integral de pacientes con diagnóstico de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos en cualquier estadio, para garantizar la adherencia y continuidad en tratamiento con el fin de contribuir de manera positiva a la sobrevida libre de enfermedad de su población afiliada.
- ✓ Contribuir a la generación de una cultura de prestación de servicios en la que la utilización de GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos como un mecanismo de auto regulación y garantía de calidad.

Prestadores de Servicios de Salud:

- ✓ Diseñar y ejecutar el plan de implementación institucional de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Revisar y ajustar los sistemas de información de la IPS de acuerdo con los estándares e indicadores de implementación propuestos en las GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Realizar el despliegue de lo establecido en el plan de implementación de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Reportar de manera oportuna los indicadores a la EPS, relacionados con el diagnóstico y manejo de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Dar cumplimiento a los estándares establecidos en la normatividad de habilitación, según la oferta de servicios.

Ministerio de Educación Nacional:

- ✓ Fortalecer la articulación con el Ministerio de Salud y Protección Social para garantizar la inclusión de las últimas recomendaciones basadas en la evidencia científica de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos, en los programas de formación en medicina y enfermería (en sus área de rotación específicas) y en las especialidades de hematología, patología, bacteriología y enfermería oncológica, así como en las subespecialidades relacionadas con la oncología.

Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones:

- ✓ Apoyar la difusión de la GPC, especialmente en zonas remotas del país, mediante estrategias basadas en medios virtuales.
- ✓ Fortalecer el desarrollo informático y de telecomunicaciones para la difusión y consulta de la GPC en el territorio nacional.

Instituciones de Educación Superior:

- ✓ Diseñar, ejecutar, participar o involucrar en sus programas de educación continua, las recomendaciones de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos, dirigidos a egresados e instituciones de salud.
- ✓ De acuerdo con la experiencia y conocimiento, acompañar a las instituciones prestadoras de salud, al Ministerio de Salud y la Protección Social y al IETS, en los procesos de implementación de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Promover discusiones académicas y desarrollar investigaciones que permitan identificar y documentar la efectividad de estrategias o herramientas de implementación, e identificar tópicos de actualización de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.

Sociedad científica:

- ✓ Participar en los procesos de socialización del plan de implementación de las recomendaciones de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.

- ✓ De acuerdo a la experiencia y conocimiento, acompañar a los prestadores de servicios de salud, al Ministerio de Salud y la Protección Social y al IETS, en los procesos de implementación de GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Promover la generación de conocimiento de múltiples aspectos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Participar en los procesos de difusión, diseminación, seguimiento, evaluación y actualización de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.

Asociación de enfermería oncológica Colombiana:

- ✓ Participar activamente en la generación de guías, protocolos, manuales, instructivos y demás material técnico educativo relacionado con el manejo de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos, prevención y manejo de complicaciones.
- ✓ Participar en la realización de jornadas de entrenamiento a personal de enfermería y en general en la implementación de estrategias de comunicación educativa para los/las profesionales en el área y pacientes, en relación con el manejo y complicaciones del tratamiento de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos, así como de la rehabilitación de los pacientes.

Profesionales de la salud:

- ✓ Participar en los cursos de actualización y educación continua según competencias técnicas que sean ofertados, en relación con la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Implementar las recomendaciones establecidas en la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Participar en los procesos de socialización del plan de implementación de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.
- ✓ Contribuir a la generación de una cultura de prestación de servicios en la que la utilización de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos se convierta en un mecanismo de garantía de calidad.

Asociaciones de usuarios y de pacientes:

- ✓ Apoyar la implementación de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos, en cuanto a la verificación del cumplimiento de la atención integral y autorizaciones dadas a los pacientes, retroalimentando a las EPS respecto a las fallas evidenciadas en la prestación del servicio.

Pacientes Familiares y cuidadores de pacientes:

- ✓ Conocer la GPC dirigida a pacientes, para el manejo de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos, así como los riesgos y beneficios de las recomendaciones establecidas.
- ✓ Participar en procesos de capacitación y educación relacionados con el manejo y complicaciones de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos.

7.2.2 Priorización de las recomendaciones

En el momento de decidir realizar la implementación de la GPC es recomendable ejecutar de manera juiciosa dicho ejercicio, es decir, que en primera instancia se requiere de la conformación de un equipo

institucional de trabajo multidisciplinario, que se encargará de estructurar y promover desde una política de calidad y adherencia al proceso de adopción de las recomendaciones emanadas de la GPC. Se requiere difundir las actividades para la implementación, a nivel intrainstitucional e interinstitucional. Todos los actores participantes desde el nivel operativo hasta el directivo deben actuar de manera coordinada y articulada para garantizar el logro de los objetivos propuestos.

El proceso de priorización de recomendaciones tiene como fin seleccionar aquellas trazadoras para la implementación; y para tal fin, fueron utilizados los criterios y parámetros establecidos por la "Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano"(193)

Una vez elaboradas las recomendaciones de la GPC de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos por el consenso de expertos, se elaboró una matriz o instrumento de recolección de información, teniendo en cuenta las siguientes categorías, con sus respectivas variables:

Impacto potencial

- ✓ Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente
- ✓ Alto impacto en la disminución de la variabilidad en el manejo del paciente
- ✓ Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos
- ✓ Promueve la equidad y elección de los pacientes

Soporte requeridos en el proceso de implementación

- ✓ La intervención no hace parte de la atención estándar actual
- ✓ Implica cambios en la oferta de servicios
- ✓ Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias
- ✓ Implica un cambio en la práctica habitual
- ✓ Implica la implementación de cambios en múltiples agencias
- ✓ Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación

Se generaron cuatro matrices, una para linfoma B difuso de célula grande con 20 recomendaciones, una para linfoma de células del manto con 5 recomendaciones, una para linfoma folicular con 13 recomendaciones y otra para linfoma no Hodgkin con 3 recomendaciones, para un total de 41 recomendaciones evaluadas. En la matriz se presentó la calidad global de la evidencia de acuerdo con la escala GRADE.

El instructivo de diligenciamiento se envió como anexo a una carta de invitación a participación dirigida a especialistas de hematología oncológica con el fin de solicitar la calificación de las recomendaciones en una escala de 1 a 5; siendo 5 el valor que indica la mayor capacidad de incidir en el desenlace; se solicitó que el diligenciamiento del instructivo se realizara mediante la página www.leonardoenciso.com.

Una vez recolectada la información solicitada se realiza la cuantificación para la selección de las

recomendaciones trazadoras expuestas en la Tabla 7-1.

Tabla 7-1. Cuadro de Recomendaciones trazadoras

LINFOMA	RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	DIRECCIÓN Y FUERZA
Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)	Se recomienda el uso de PET-CT realizado al final del tratamiento, ya que identifica los pacientes con una menor supervivencia libre de enfermedad (EFS, en inglés) con un alto valor predictivo negativo. En consideración al bajo valor predictivo positivo de la prueba, a todos los pacientes con PET-CT positivo al final del tratamiento se les debe realizar un estudio diagnóstico adicional (ej. biopsia).	Fuerte a favor
	Los pacientes tratados en primera línea con rituximab y que recaen antes de 12 meses tienen un pobre pronóstico con las estrategias de tratamiento actuales. Se recomienda la participación de estos pacientes en estudios de investigación.	Débil a favor
	Se recomienda la realización de trasplante autólogo en pacientes con LBDCG con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate.	Fuerte a favor
Folicular	El tratamiento con el régimen de bendamustine con rituximab se recomienda como una opción para pacientes que tienen contraindicación para el uso de antraciclinas.	Fuerte a favor
	Se recomienda el trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractarios al tratamiento inicial y quienes tengan respuesta a una terapia de rescate	Fuerte a favor
	El tercer escenario es mantenimiento para pacientes sometidos a dosis altas de quimioterapia esquema BEAM y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. De acuerdo a la evidencia existente, se recomienda mantenimiento con rituximab 375 mg/m2 intravenoso cada 8 semanas por 4 dosis, iniciado al día 30 del trasplante.	Débil en contra
Linfoma de células del Manto	Se sugiere con los pacientes con diagnostico nuevo de Linfoma de células del manto que sean considerados candidatos a trasplante reciban tratamiento de primera línea con un esquema de quimioterapia que adicione citarabina en combinación con rituximab.	Fuerte a favor
	Se recomienda el mantenimiento con rituximab cada 2 meses hasta la progresión en pacientes con linfoma de células del manto no candidatos a trasplante y que tuvieron	Fuerte a favor

	respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia más rituximab.	
	Se sugiere la consolidación con trasplante autólogo en pacientes con linfoma del manto luego de tratamiento de primera línea con rituximab mas quimioterapia en primera remisión completa.	Fuerte a favor
Hodgkin	Se recomienda en pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable el tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 30 Gy.	Fuerte a favor

Contando con las recomendaciones trazadoras con el fin de identificar posibles barreras para su implementación se aplicó el instrumento GLIA Guide Line Implementability Appraisal v. 2.0(196) teniendo en cuenta los 8 dominios establecidos y seguido a la aplicación de las 9 preguntas globales (Tabla 7-2).

Tabla 7-2 Dominios evaluados en la GLIA 2.0

N°	DOMINIO	SIGNIFICADO	NÚMERO DE PREGUNTAS	OPCIONES DE RESPUESTA
1	Facilidad de ejecución	Precisa qué hacer bajo una circunstancia definida	2	S - La recomendación responde a este criterio plenamente. N - La recomendación no se ajusta a este criterio ? - El evaluador no está en condiciones de abordar esta pregunta debido a insuficiente conocimiento o experticia en el tema. N/A - El criterio no aplica a esta recomendación.
2	Facilidad de decisión	Precisa bajo qué circunstancias hacer algo	3	
3	Validez	El grado en el cual la recomendación expresa claramente el propósito del desarrollo y la fuerza de la evidencia	2	
4	Flexibilidad	El grado en el cual la recomendación contempla diversas condiciones y alternativas para su ejecución	3	
5	Efectos en el proceso de cuidado	El grado en el cual la recomendación impacta el protocolo usual de decisiones en un proceso terapéutico	2	
6	Resultados medibles	Grado en el cual una recomendación identifica criterios de medición o resultados finales para evaluar los efectos de la implementación de dicha recomendación	2	
7	Novedad vs. Innovación	El grado en el cual la recomendación propone prácticas consideradas poco	3	

		convencionales por los clínicos o los pacientes		
8	Facilidad de sistematización	La facilidad con la cual una recomendación puede ser operacionalizada en un sistema de información electrónico.	4	

Fuente: Adaptado de GLIA GuideLine Implementability Appraisal v. 2.0. Nitu Kashyap, MD, Jane Dixon, PhD, George Michel, MS, Cynthia Brandt, MD, MPH,Richard N. Shiffman, MD, MCIS. Yale Center for Medical Informatics, New Haven, CT. 2005-2011.

7.3 Análisis de barreras

Dado que el objetivo de la GPC es lograr influir el comportamiento de los destinatarios de la misma para que se logren implementar las recomendaciones y actividades propuestas, se hace necesario realizar una planeación sistemática de su introducción, para evitar o superar las posibles barreras que se presenten. Por esta razón, la Guía Metodológica del Ministerio de Salud recomienda realizar un ejercicio de identificación de posibles barreras de implementación para las diferentes recomendaciones que se prioricen, así como de las estrategias y facilitadores para superarlas (los facilitadores corresponden a personas, organizaciones o áreas que pueden eliminar o reducir las barreras)(197).

Algunos estudios han mostrado que cuando se toma en cuenta la percepción de los profesionales de la salud locales, se puede fomentar aún más la adopción de las GPC. Los especialistas procuran aplicar las mejores prácticas clínicas, pero ellos reconocen como elemento clave el “conocimiento del contexto o entorno local en el que se van a implementar las recomendaciones de la GPC”, para poder evaluar la transferibilidad de las recomendaciones y adicionalmente, contar con líderes locales en el proceso (revisión por pares o personas de prestigio), como la estrategia más apropiada para fomentar el uso de las recomendaciones en el ejercicio de su trabajo (198).

Las barreras pueden ser de diferente índole(199), como por ejemplo, las relacionadas con su elaboración (guías extensas, difíciles de comprender o de analizar), con su implementación (no aplicables en contextos locales, recomendaciones no accesibles, imposición de aplicación), con su adopción (barreras culturales, resistencia al cambio, actitudes, barreras políticas, organizativas y administrativas, etc.).
Un estudio llevado a cabo para identificar barreras y facilitadores para implementar una GPC(200), discriminó las mismas según diferentes fases, saber:

- ✓ Fase de introducción de nuevo conocimiento:
  - ✓ Facilitadores: acceso a información clínica y a revistas científicas, asistencia a congresos, existencia de subgrupos de profesionales con interés en mejorar la práctica clínica, programas de formación.

    - ✓ Barreras: escasez de profesionales, falta de conocimientos para interpretar la literatura científica, poca conciencia de resultados negativos en la práctica, no disponer de acceso a Internet.
- ✓
- ✓ Fase de diseminación en la organización:
    - ✓ Facilitadores: difusión de información realizada por profesionales reconocidos, diseminación formal realizada por directivos.
    - ✓ Barreras: consideración de la información científica como no válida o irrelevante, congresos científicos de pobre calidad.
- ✓
- ✓ En la fase de implementación:
    - ✓ Facilitadores: liderazgo efectivo, estudios realizados en pacientes similares, presencia de profesionales motivados y de adoptantes precoces de innovaciones.
    - ✓ Barreras: falta de habilidades para realizar nuevas prácticas, enfoque intervencionista.
- ✓
- ✓ En la fase de implementación y mantenimiento/sostenibilidad:
    - ✓ Facilitadores: visión del mantenimiento de las prácticas como un desafío, implicación de los jefes de servicio, consenso de los profesionales. Disponer de guías impresas. Necesidad de recordatorios y monitorización de resultados por parte del área de gestión.
    - ✓ Barreras: temor al juicio negativo por parte de pares y directivos, valoración del cambio de una práctica como una imposición, falta de recursos y materiales.

Estudios realizados con el fin de evaluar las barreras para la implementación de GPC(201,202) identificó como barreras: presión del tiempo en las visitas, carga de trabajo, administrativa y clínica, falta de apoyo entre pares, pobre trabajo en equipo, inadecuado funcionamiento del sistema informático, ausencia de profesionales de referencia, percepción de que la GPC no es aplicable a pacientes individuales, temor a añadir medicación a pacientes que tienen otras enfermedades, falta de conocimiento de la existencia del protocolo, actitudes hacia las personas mayores: dificultad de los pacientes para cambiar su estilo de vida, falta de evaluación de la práctica clínica, ser el único médico del equipo dificulta la posibilidad de mantenerse al día. Como facilitador, está sentirse implicado en un proyecto educativo, que motiva la participación en una estrategia de mejora en colaboración con otros centros de Atención Primaria.

Una meta-revisión realizada en 2008(203), identificó y evaluó 12 revisiones sistemáticas que evaluaron los factores que influencian las GPC en los profesionales de la salud. Se encontró que "…las guías que son sencillas de entender tienen mayores posibilidades de ser utilizadas; igualmente, que las guías desarrolladas con base a la evidencia científica, por grupos similares a los usuarios incrementan la posibilidad de una implementación exitosa. En relación a las características de los profesionales se identificó que la falta de acuerdo, la familiaridad y el desconocimiento del contenido o la existencia de la GPC, son algunas de las mayores barreras para su adopción. Algunas revisiones mencionaron la edad, la experiencia como factores determinantes en la adopción (siendo los jóvenes profesionales con menor experiencia más proclives a utilizar las guías). Las características de los pacientes fueron

también evaluadas y se determinó que aquellos que no percibían la necesidad de guías o se resistían a ellas afectaban negativamente su adopción. Por otra parte, el hecho que los pacientes presentaran comorbilidades disminuía la posibilidad que los profesionales se adhirieran a la guía. El personal y el tiempo limitado así como el trabajo bajo presión y actitudes negativas de los superiores o los colegas también influyeron negativamente en la implementación de la guía".

A continuación, se expondrán las posibles barreras que se han identificado para la implementación de la GPC. Se dividen en barreras generales y específicas. Las barreras generales han sido adaptadas de otros planes de implementación, a partir de una herramienta utilizada para determinar la aplicabilidad de las recomendaciones, es el instrumento llamado GLIA (Guideline implementability Appraisal), el cual está compuesto de 31 ítems dentro de 10 dominios y que permite identificar barreras para la implementación, así como defectos en las recomendaciones. Las barreras específicas se obtuvieron a partir de un grupo focal y entrevistas con profesionales de la salud y expertos clínicos vinculados con la atención de pacientes con esta patología.

7.3.1 Barreras generales

Barreras generales externas: Son comunes a las guías de práctica clínica en general, y se relacionan con el entorno socioeconómico del país, político y normativo, incluyendo las del SGSSS. Las mismas se han referenciado en otros planes de implementación de GPC de cáncer, pues son comunes en el contexto nacional y local, motivo por el cual éstas no varían entre un tipo de cáncer y otro sino con las variaciones en el entorno macroeconómico, microeconómico, político, cultural y social:

- ✓ *Deficiencias en la atención y aseguramiento de la calidad*
  - ✓ Ausencia de un modelo integral de atención con fragmentación en la prestación de los servicios.
  - ✓ Problemas en la integralidad, continuidad y oportunidad de la atención.
  - ✓ Bajo desarrollo del componente de atención psicosocial.
  - ✓ Dificultad para ejercer una adecuada vigilancia y control de las condiciones de prestación de los servicios. Fallas en la vigilancia, control y rectoría.
  - ✓ Énfasis en lo normativo en contraposición a un trabajo orientado por resultados en salud.
  - ✓ Atención poco humanizada.
  - ✓ Falta desarrollar el enfoque de gestión del riesgo.
  - ✓ Deficiente control de calidad

- ✓ *Barreras relacionadas con el respeto a los derechos de los pacientes*
  - ✓ Bajo empoderamiento y conocimiento sobre derechos por parte de los pacientes.
  - ✓ Información y atención brindada en lo psicosocial
  - ✓ Educación e información a los pacientes

- ✓ *Barreras relacionadas con el desarrollo científico y tecnológico*
  - ✓ Limitada investigación, generación de conocimiento e información sobre cáncer.

- ✓ Limitación en la destinación de presupuestos de recursos para investigación.
- ✓ Carencia de estudios económicos que permitan definir tecnologías medias.
- ✓ Ausencia o debilidad en la evaluación de tecnologías.
- ✓ Decisiones médicas tomadas en ocasiones sin evidencia científica.

✓ *Barreras relacionadas con el talento humano*

- ✓ Deficiente formación del talento humano en salud en pregrado específicamente en lo relacionado con cáncer en sus diferentes fases de la historia natural de la enfermedad.
- ✓ Oferta insuficiente del talento humano y concentración del recurso humano subespecializado en grandes ciudades.

✓ *Barreras de infraestructura, oferta de servicios y geográficas*

- ✓ Infraestructura limitada, con barreras geográficas
- ✓ Limitado acceso a tecnologías requeridas en diferentes regiones del país, centralizadas en las grandes capitales.
- ✓ Deficiencias en los sistemas de información existentes o carencia de ellos.

✓ *Barreras económicas*

- ✓ Alto costo de medicamentos.
- ✓ Percepción por parte de las Aseguradoras de honorarios excesivos de los médicos subespecialistas.
- ✓ Costos indirectos invisibles.
- ✓ Inequidad en los planes de beneficios.

Barreras generales internas: *Estas barreras corresponden a condiciones propias del desarrollo de las Guías. Están dadas por los impedimentos propios al desarrollo y la diseminación de las guías, los cuales están directamente relacionados con los elementos metodológicos como son la claridad y credibilidad del proceso; el rigor metodológico, la presentación del documento y la divulgación:*

- ✓ Bajo nivel de conocimiento sobre el cáncer en el país.
- ✓ Carencia de estudios de impacto económico y costo beneficio en tecnologías relacionadas con el cáncer.
- ✓ Insuficiente participación en mecanismos de consenso de los distintos actores, incluidos los miembros de distintas sociedades científicas.
- ✓ No inclusión del componente psicosocial para el manejo del cáncer.
- ✓ Enfoque usualmente vertical en la implementación y divulgación insuficiente.
- ✓ Representatividad disminuida y participación moderada de los grupos interesados en las actividades para la definición y desarrollo de las guías.
- ✓ Falencia en la metodología, para asegurar una amplia participación de los diversos actores, en la definición del alcance, objetivos y preguntas de las GPC.
- ✓ Falta de desarrollo informático y de telecomunicaciones para la difusión y consulta de las

GPC.

7.3.2 Barreras específicas

Se dividieron estas barreras específicas en internas y externas. Para estas barreras potenciales se identifican estrategias de solución y facilitadores, según la Herramienta 14 de la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social. Las condiciones facilitadoras son aquellas circunstancias que pueden afectar favorablemente el proceso y propiciar los cambios necesarios. Se relacionan con situaciones o características propias de los pacientes, de la economía, de la educación, de la comunidad, de los profesionales de la salud, del sistema de salud y de las políticas de salud.

Barreras específicas externas: Son propias de condiciones del entorno socioeconómico y de las diferentes entidades y miembros del SGSSS, que dificultan la implementación de esta GPC. Toman en cuenta circunstancias locales e incluyen aspectos organizacionales, relacionados con la práctica médica, con el comportamiento de los pacientes, la relación médico – paciente, entre otros.

A continuación, se presentan las barreras específicas externas identificadas y las estrategias correspondientes de solución y facilitadores, con la correspondiente taxonomía de las barreras, según la Guía Metodológica, que las clasifica según el nivel de actuación y el tipo de barrera (Tablas 7-3 a 7-9):

Tabla 7-3. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de regulación, vigilancia y control.

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
REGULACIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Se presentan barreras para la prestación de los servicios de salud de manera integral, oportuna y continua.	Contexto político y económico Contexto organizacional	Acuerdos financieros y regulaciones Recursos, estructuras y capacidades	Realizar desde el nivel nacional y territorial, la verificación estricta del cumplimiento de las condiciones de habilitación para los servicios en donde se brinde tratamiento a los pacientes cvon cáncer; igualmente, fortalecer la reglamentación sobre habilitación de estos servicios oncológicos exigiendo mayor integralidad para la prestación de los servicios de cáncer. Garantizar por parte de las EPS, con vigilancia de la Superintendencia Nacional de Salud, el cumplimiento en los tratamientos, con integralidad, garantizando la prestación del servicio de manera oportuna y continua. Seguimiento al reporte de indicadores en la cuenta de alto costo. Garantizar la implementación del modelo de atención integral para el paciente con cáncer. Fortalecer la vigilancia de los casos diagnosticados de linfoma en adultos A partir de la emisión de la presente Guía de Práctica Clínica, propender por la definición de protocolos escritos, a partir del cual se logre su autorización, para la realización de tratamientos concomitantes e integrales. Diseñar e implementar y fortalecer sistemas institucionales de información en cuanto a cáncer con el fin de hacer

				seguimiento a los tratamientos integrales, autorizaciones, supervivencia, etc. Incluir resultados particulares de la aplicación de la GPC para el manejo de linfomas en adultos en el Sistema Obligatorio de la Calidad, Atención y resolución de quejas y Comités clínicos de revisión de casos.

Tabla 7-4. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de autorizaciones y referencia

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
AUTORIZACIONES Y REFERENCIA	Se presentan barreras administrativas, principalmente para las autorizaciones por parte de las EPS de algunos laboratorios, procedimientos y pruebas imaginológicas. Las autorizaciones son realizadas por cada procedimiento solicitado y no para tratamiento integral, afectando los tiempos de inicio de tratamiento. Algunas pruebas (Por ejemplo los diagnósticos moleculares, HLA) y procedimientos no están en el POS, por lo cual se presentan demoras en su realización entre tanto se llevan a cabo las autorizaciones. En el caso de las pruebas genéticas, además de ser no POS, se presenta frecuentemente negación de las autorizaciones, o autorizaciones equivocadas de pruebas, agravado por el déficit de laboratorios para su realización. Lo anterior, ocasiona demoras innecesarias, lo que afecta el tiempo de inicio del tratamiento, dado que estas pruebas se requieren al momento del diagnóstico de la enfermedad.	Contexto político y económico Contexto organizacional	Acuerdos financieros y regulaciones Recursos, estructuras y capacidades	Constituir bajo la dirección del MSPS mesas de trabajo con entidades Aseguradoras, con el fin de socializar las recomendaciones de la Guía y protocolos, evitando de tal manera, la negación de autorizaciones, tratamientos no concomitantes, autorizaciones no integrales, negación de medicamentos, que se encuentren recomendados en la GPC. Así mismo, para la reducción ostensible en los tiempos de oportunidad de las autorizaciones para el inicio de tratamiento integral. De esta manera, propendiendo por la reducción de los costos indirectos invisibles o gasto de bolsillo para los pacientes.

	Demora en la autorización, así como en la oportunidad para la realización de PET (tiempos mayores a 2 meses en la actualidad). Existen demoras en las autorizaciones de algunas pruebas, que deben ser solicitadas separadamente, a pesar de requerir su procesamiento conjunto, por ejemplo, patología e inmunohistoquímica, lo que ocasiona además mayor tiempo para el diagnóstico.			Que las EPS permitan solicitud y autorización conjunta de patología e inmunohistoquímica para agilizar el tiempo de diagnóstico. Trabajo conjunto con las EPS, puntualmente con los equipos auditores y autorizadores, para evitar la negación de

	Se presentan barreras para las autorizaciones de trasplantes por parte de las EPS, configurándose una barrera en cuanto a la oportunidad. Para la realización de trasplantes, las EPS están ocasionando diferentes barreras en las autorizaciones, que están afectando la oportunidad, siendo de varios meses, ocasionando recaídas de los pacientes, o la muerte. Por ejemplo: No autorizan los estudios simultáneos al paciente y todos sus hermanos, sino que se hace uno por uno, haciendo que sea el proceso muy demorado; las EPS devuelven las órdenes médicas, pues exigen que la solicitud la haga únicamente la clínica de trasplante, por parte del médico trasplantólogo, ocasionando una demora de varios meses; también sucede que las EPS autorizan a los posibles donantes, más no al paciente; otra barrera se presenta cuando se requieren donantes relacionados, procedimiento que tarda aproximadamente 3 meses. Se presentan altos costos de envío de algunas muestras, por ejemplo de la citometría de flujo, lo cual debe estar contemplado en los paquetes de atención. Las EPS no permiten que los médicos generales remitan los pacientes a			pruebas genéticas o la autorización errónea de paraclínicos. Permitir por parte de las EPS que los médicos generales y algunas especialidades (medicina familiar, servicios de urgencias, medicina interna, etc.), puedan remitir directamente a hematología ante casos altamente sospechosos.

	subespecialistas; primero deben pasar por la especialidad de Medicina Interna, haciendo que aumente la oportunidad de atención y que la misma sea lejana, desencadenando diagnósticos tardíos.			

Tabla 7-5. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de medicamentos

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
MEDICAMENTOS	Existen barreras normativas para la formulación de medicamentos, dado que los médicos no pueden formular aquellos que no tengan registro INVIMA para esa enfermedad y actualmente, hay medicamentos que son muy necesarios y que los requieren, tales como por ejemplo para la quimioterapia de rescate, o la hidroxiúrea. Esta situación requiere que se deba diligenciar un formato especial y solicitar el consentimiento informado al paciente, ocasionando demoras para la autorización en las EPS, mayores a un mes, lo cual afecta la oportunidad en el inicio de estos medicamentos, afectando la salud de los pacientes. Los médicos especialistas son informados que de no seguir este procedimiento, podrían ser acusados de peculado,	Contexto político y económico Contexto organizacional	Acuerdos financieros y regulaciones Políticas Recursos, estructuras y capacidades	Garantizar la inclusión en el POS de todos los medicamentos suministrados a los pacientes con linfomas. Definir normativamente desde el ente rector el procedimiento para la formulación de medicamentos que sean requeridos urgentemente por el paciente, a pesar que no tengan registro INVIMA para esa enfermedad y adicionalmente, que se incluyan medicamentos en los registros del INVIMA, sobre todo los protocolos de rescate. Actualización de vademécum institucionales, incluyendo medicamentos genéricos que no se encuentren en el sistema. Trabajar conjuntamente con las EPS para la facilitación y agilización del procedimiento de autorización de medicamentos de alto costo, de los que no tienen registro INVIMA, o de los que no están en el país. Solicitar a las EPS que permitan la formulación y autorización de medicamentos para periodos

	debiendo responder con su propio pecunio por los gastos en que se incurran, sintiéndose por tanto en una situación compleja desde el punto de vista ético, estando por un lado la necesidad del paciente y por otro lado, lo requerido normativamente y la parte legal. Hay medicamentos que tienen desabastecimiento nacional, como el mefalan o metotrexate. Estos medicamentos vitales no disponibles (aquellos que no tienen registro INVIMA o que no se encuentran en el país), demoran para su autorización periodos mayores a un mes, afectando ostensiblemente el inicio de los tratamientos.			mayores a un mes, acorde a la oportunidad para cita médica subespecializada. Implementación de Programas organizados de tecnovigilancia para los nuevos medicamentos incluidos para el tratamiento de estos pacientes (biosimilares). Inclusión de todos los costos de envío de muestras en los paquetes de atención.

	Algunos vademecum institucionales están desactualizados, afectando su formulación en el sistema Se presentan demoras durante la aprobación de algunos medicamentos en comités técnico científicos, afectando el inicio del tratamiento. A nivel de las EPS hay barreras para la entrega de medicamentos por parte de las farmacias, presentándose demoras en el tratamiento. Las EPS solicitan que la formulación de los medicamentos se haga de manera mensual, pero paradójicamente, no hay oportunidad para consulta médica con esta periodicidad. Se presenta la posibilidad de formulación de medicamentos bioequivalentes (por ejemplo Imatinin genérico vs. Glibec) y de medicamentos biosimilares (como			

	los anticuerpos monoclonales), de menor costo y con tiempo de aprobación en el INVIMA mucho menor al de las moléculas originales.			

Tabla 7-6. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de atención psicosocial

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
ATENCIÓN PSICOSOCIAL	Atención poco humanizada y falta de involucramiento con los aspectos psicosociales de los pacientes, con fallas en el vínculo médico - paciente. Barreras de información suministradas a los pacientes	Pacientes	Conocimiento, actitud, adherencia	Fortalecimiento de la prestación del servicio a los pacientes, teniendo en cuenta el componente psicosocial y humanización del servicio. Diseño y distribución de materiales educativos e informativos dirigidos a pacientes y cuidadores. Generar espacios para la participación de los pacientes y sus familiares, con el enfoque de empoderamiento y fortalecimiento de deberes y derechos. Generación de club de sobrevivientes que permita hacer educación, movilización, sensibilización y motivación de personas sanas, con el fin de motivar el autocuidado y de pacientes en tratamiento, como grupos de apoyo. Fortalecer asociaciones de pacientes. Desarrollar estrategias de movilización para la promoción de derechos, deberes, e información dirigidos a los pacientes. Realizar actividades lúdicas de socialización con pacientes, de la GPC dirigida a éstos.

Tabla 7-7. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de gestión de la calidad

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
GESTIÓN DE LA CALIDAD	Hay deficiencia en la calidad de la historia clínica de los pacientes de hematología, datos insuficientes, historias incompletas, evidenciando desconocimiento por parte de los médicos generales y de los especialistas (medicina interna, medicina familiar) respecto a los contenidos necesarios de una historia clínica hematológica.	Individual profesional Contexto organizacional	Concientización, conocimiento, rutinas de comportamiento Recursos, estructuras y capacidades	Construcción y aplicación de un formato único de historia clínica hematológica, con datos mínimos obligatorios para hematología y otro para pacientes con sospecha, a ser aplicados por medicina general, medicina interna y medicina familiar (tiempo de evolución, síntomas, presencia de megalias, sangrados, compromisos de líneas celulares, síntomas B, etc). Debe contarse con un formato de historia clínica de remisión y otro de seguimiento. Realizar seguimiento en las IPS a la implementación de las recomendaciones de la GPC y adherencia a la misma. Activación de protocolos de vigilancia de infecciones y gestión del evento adverso en las IPS, en relación con las posibles complicaciones de quimioterapias. Asociar la GPC a procesos de certificación y acreditación institucional. Verificación de la inclusión en el sistema de información institucional, de todos los indicadores relacionados con la atención de los pacientes oncológicos, y su inclusión al Sistema de Garantía de Calidad.

Tabla 7-8. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de procedimientos

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
PROCEDIMIENTOS	Se presentan en ocasiones tomas incorrectas de biopsias y fallas en el embalaje que afectan el procesamiento de las muestras, por ausencia de protocolos especiales y estandarizados o por falta de su aplicación estricta, para este procedimiento por parte de los médicos cirujanos (por ejemplo para biopsias ganglionares o excisionales). No hay adherencia adecuada a los protocolos para transfusiones y por tanto, incumplimiento a los mismos.	Individual profesional Contexto organizacional Contexto social Pacientes	Concientización, conocimiento, rutinas de comportamiento Procesos de cuidado Opinión de colegas Conocimiento, actitud, adherencia	Contar con máquinas que permitan la realización de aféresis en ciudades intermedias. Realizar campañas de sensibilización dirigidas a la población general, para aumentar la tasa de donación. Dar cumplimiento estricto a los protocolos de transfusiones. Diseño, socialización y seguimiento a protocolos para la toma, de biopsias, embalaje y procesamiento de muestras, así como educación continua a médicos cirujanos y patólogos.

	Hay desabastecimiento de sangre para transfusiones por una baja donación en Colombia, debida a falta de sensibilización de la población general.			

Tabla 7-9. Barreras específicas externas identificadas, estrategias y facilitadores de educación continua, infraestructura y recurso humano

CATEGORÍA	BARRERAS	NIVELES DE ACTUACIÓN INVOLUCRADOS	TIPO DE BARRERAS	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN POSIBLES Y FACILITADORES
EDUCACIÓN CONTINUA	Existen fallas por poca capacidad resolutiva en el primer nivel de atención, por deficiencias en la formación médica en el pregrado. Se evidencian problemas para el diagnóstico adecuado (preciso) por parte de microbiología, tal vez por miedo al compromiso con un diagnóstico o por fallas en la capacitación, por ejemplo, para el reporte de presencia de blastos.	Individual profesional Contexto organizacional Contexto político y económico	Concientización, conocimiento, rutinas de comportamiento Recursos, personal, capacidades, estructura	Buscar el relacionamiento con las facultades de medicina para mejorar la formación en cáncer a través de las guías. Por parte de las EPS e IPS, desarrollar e implementar programas de entrenamiento para los profesionales de la salud que garanticen la solicitud, uso y comprensión adecuados de las recomendaciones de la GPC. Capacitación a médicos generales, medicina interna, con el fin de mejorar la resolutividad en este nivel; diseñar un curso de hematología básico.

INFRAESTRUCTURA Y RECURSO HUMANO	Una gran mayoría de pacientes en Colombia son diagnosticados tardíamente, cuando se encuentran en condiciones críticas y su sobrevida es baja. Hay un número reducido en los laboratorios de referencia, para la realización por ejemplo de la citometría de flujo, que debe llevarse a cabo en un tiempo no mayor a 48 horas. Así mismo, con		Políticas	Realización de capacitaciones y certificaciones a microbiólogos por parte del INS, por ejemplo en la detección y reporte de presencia de blastos. Programas de educación continua para médicos patólogos, liderados por el INC, en hematopatología. En trabajo articulado entre el Ministerio de Salud, Ministerio de Educación, Academia e INC, promover la creación de nuevos programas de formación en enfermería oncológica en Colombia, dado el déficit de profesionales en la materia.

	el tema de patología, pues pruebas como la inmunohistoquímica no es leída en todos los sitios, ocurriendo demoras para su realización. Se evidencian tiempos prolongados de lectura en patología, evidenciándose la necesidad de contar por subespecialistas en patología; sin embargo, existe déficit en recurso humano de esta especialidad. En Colombia hay déficit de centros trasplantadores (Bogotá 7 centros para trasplante autólogo y 2 para alogénico) Existe en el país déficit de enfermeras oncólogas (personal entrenado para el suministro de quimioterapia), siendo actualmente en total aproximadamente 240 licenciadas en la materia, un número muy inferior al requerido por la normatividad de habilitación, para el número total de centros de oncología que hay en el país. Adicionalmente, solamente existe un programa de formación en esta			Articuladamente entre las Universidades y las EPS e IPS, promover la realización de programas de educación continua dirigidos a enfermeras en cuidados generales de pacientes con quimioterapia, para la prevención y manejo de posibles complicaciones. Por parte de las direcciones territoriales de salud, solicitar capacitación obligatoria de médicos patólogos, microbiólogos y bacteriólogos en hematopatología, como parte de los requisitos de habilitación. Dar cumplimiento al requisito de habilitación, exigiendo la presencia de personal entrenado para el suministro de quimioterapia (enfermeras profesionales especialistas en oncología). En trabajo articulado entre el Ministerio de Salud, Ministerio de Educación, Academia e INC, promover la creación de nuevos programas de formación en hematología oncológica y enfermería oncológica en Colombia, dado el déficit de profesionales en la materia. Promover acuerdos entre Aseguradores, prestadores y subespecialistas, con el fin de armonizar y concertar tarifas satisfactorias para las partes, para evitar el déficit de médicos subespecialistas. Fomentar la investigación en cáncer. Establecer canales de comunicación con las sociedades científicas, utilizando como canal de difusión de la Guía a los especialistas.

	materia, haciendo que la oferta limitada afecte más esta situación. Este déficit de personal con las competencias clínicas requeridas, desencadena frecuentemente en eventos adversos, como por ejemplo extravasaciones y quemaduras, pérdida de medicamentos o aplicación inadecuada. Hay déficit de médicos hematólogos y hemato oncólogos (aproximadamente 80 adscritos), por lo cual se presentan barreras en la oportunidad de consulta médica subespecializada, principalmente en zonas remotas.			Divulgación de la GPC a zonas remotas de Colombia, a través de distintos medios privilegiando la utilización de medios virtuales. Difusión de la GPC en páginas institucionales, intranet de las EPS e IPS, vía internet, etc. Presentación de GPC en foros regionales. Distribución a profesionales de la GPC en formatos de papel, manuales, resúmenes, folletos, boletines.

Barreras específicas internas: Hacen relación puntual a las correspondientes a las recomendaciones priorizadas para la presente Guía. En la Tablas 7-10, se resumen las barreras específicas internas identificadas y las estrategias correspondientes de solución y facilitadores:

Tabla 7-10. Recomendaciones, barreras y facilitadores de linfoma B difuso de células grandes

LINFOMA	RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	BARRERAS POTENCIALES	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN Y FACILITADORES
Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)	Se recomienda el uso de PET-CT realizado al final del tratamiento, ya que identifica los pacientes con una menor supervivencia libre de enfermedad (EFS, en inglés) con un alto valor predictivo negativo. En consideración al bajo valor predictivo positivo de la prueba, a todos los pacientes con PET-CT positivo al final del tratamiento se les debe realizar un estudio diagnóstico adicional (ej. biopsia).	Estudio no POS Barreras administrativas para las autorizaciones, afectando la oportunidad de realización de paraclínicos.	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras de carácter administrativo para autorización y realización de procedimientos y paraclínicos no POS.
	Los pacientes tratados en primera línea con rituximab y que recaen antes de 12 meses tienen un pobre pronóstico con las estrategias de tratamiento actuales. Se recomienda la participación de estos pacientes en estudios de investigación.	Déficit de estudios y/o, falta de recursos para investigación Motivación de los pacientes	Se cuenta con la motivación de los profesionales de la salud.
	Se recomienda la realización de trasplante autólogo en pacientes con LBDCG con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen	Barreras para las autorizaciones de trasplantes que afectan la oportunidad del procedimiento y la	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras de carácter administrativo

	quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate.	supervivencia del paciente.	para la autorización de trasplantes

Tabla 7-11. Recomendaciones, barreras y facilitadores de linfoma folicular

LINFOMA	RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	BARRERAS POTENCIALES	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN Y FACILITADORES
Folicular	El tratamiento con el régimen de bendamustine con rituximab se recomienda como una opción para pacientes que tienen contraindicación para el uso de antraciclinas.	Barreras administrativas para la autorización de medicamentos no POS. Demoras en el suministro de medicamentos, afectando el inicio del tratamiento de manera oportuna. Inclusión de medicamentos biosimilares Debe llevarse a cabo el cambio en los hábitos de prescripción médica. La sola difusión de la GPC no garantiza su implementación. Barreras para autorizaciones de quimioterapia, afectando inicio oportuno de la misma. Déficit de enfermeras oncólogas para aplicación de quimioterapia, favoreciendo eventos adversos. Escasez de médicos hemato - oncólogos y centros especializados, centralizados en grandes ciudades.	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras para la autorización de medicamentos y quimioterapia. Seguimiento estricto desde la farmacovigilancia para el uso de medicamentos biosimilares en Colombia. Dada la buena relación y colegaje entre profesionales, favorecer la implementación de protocolos institucionales. Trabajo con líderes de opinión para la difusión de las recomendaciones de la GPC. Distribución de las guías, sesiones de formación continuada. Actividad de revisión de pares (auditoría y retroalimentación) dirigida por los líderes de opinión. Programas de educación continua dirigidos a enfermería. Fortalecer el control de calidad dirigido a centros oncológicos para el

			tratamiento integral del paciente con cáncer.
	Se recomienda el trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractarios al tratamiento inicial y quienes tengan respuesta a una terapia de rescate	Barreras para las autorizaciones de trasplantes que afectan la oportunidad del procedimiento y la supervivencia del paciente.	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras de carácter administrativo para la autorización de trasplantes

	El tercer escenario es mantenimiento para pacientes sometidos a dosis altas de quimioterapia esquema BEAM y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. De acuerdo a la evidencia existente, se recomienda mantenimiento con rituximab 375 mg/m2 intravenoso cada 8 semanas por 4 dosis, iniciado al día 30 del trasplante.	Debe llevarse a cabo el cambio en los hábitos de prescripción médica. La sola difusión de la GPC no garantiza su implementación. Barreras administrativas para la autorización de medicamentos no POS. Demoras en el suministro de medicamentos, afectando el inicio del tratamiento de manera oportuna. Inclusión de medicamentos biosimilares Barreras para las autorizaciones de trasplantes que afectan la oportunidad del procedimiento y la supervivencia del paciente. Barreras para autorizaciones de quimioterapia, afectando inicio oportuno de la misma. Déficit de enfermeras oncólogas para aplicación de quimioterapia, favoreciendo eventos adversos. Escasez de médicos hemato - oncólogos y centros especializados, centralizados en grandes ciudades.	Dada la buena relación y colegaje entre profesionales, favorecer la implementación de protocolos institucionales. Trabajo con líderes de opinión para la difusión de las recomendaciones de la GPC. Distribución de las guías, sesiones de formación continuada. Actividad de revisión de pares (auditoría y retroalimentación) dirigida por los líderes de opinión. Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras para la autorización de medicamentos. Seguimiento estricto desde la farmacovigilancia para el uso de medicamentos biosimilares en Colombia. Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras de carácter administrativo para la autorización de trasplantes Programas de educación continua dirigidos a enfermería. Fortalecer el control de calidad dirigido a centros oncológicos para el

			tratamiento integral del paciente con cáncer.

Tabla 7-12. Recomendaciones, barreras y facilitadores de linfoma de células del manto

LINFOMA	RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	BARRERAS POTENCIALES	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN Y FACILITADORES
Linfoma de células del Manto	Se sugiere con los pacientes con diagnostico nuevo de Linfoma de células del manto que sean considerados candidatos a trasplante reciban tratamiento de primera línea con un esquema de quimioterapia que adicione citarabina en combinación con rituximab.	Barreras para las autorizaciones de trasplantes que afectan la oportunidad del procedimiento y la supervivencia del paciente. Barreras para autorizaciones de quimioterapia, afectando inicio oportuno de la misma. Déficit de enfermeras oncólogas para aplicación de quimioterapia, favoreciendo eventos adversos. Escasez de médicos hemato - oncólogos y centros especializados, centralizados en grandes ciudades.	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras de carácter administrativo para la autorización de trasplantes. Programas de educación continua dirigidos a enfermería. Fortalecer el control de calidad dirigido a centros oncológicos para el tratamiento integral del paciente con cáncer.
	Se recomienda el mantenimiento con rituximab cada 2 meses hasta la progresión en pacientes con linfoma de células del manto no candidatos a trasplante y que tuvieron respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia más rituximab.	Barreras administrativas para la autorización de medicamentos no POS. Demoras en el suministro de medicamentos, afectando el inicio del tratamiento de manera oportuna. Inclusión de medicamentos biosimilares. Barreras para autorizaciones de quimioterapia, afectando inicio oportuno de la misma. Déficit de enfermeras oncólogas para aplicación de quimioterapia, favoreciendo eventos adversos.	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras para la autorización de medicamentos. Seguimiento estricto desde la farmacovigilancia para el uso de medicamentos biosimilares en Colombia. Programas de educación continua dirigidos a enfermería. Fortalecer el control de calidad dirigido a centros oncológicos para el

		Escasez de médicos hemato - oncólogos y centros especializados, centralizados en grandes ciudades.	tratamiento integral del paciente con cáncer.
	Se sugiere la consolidación con trasplante autólogo en pacientes con linfoma del manto luego de tratamiento de primera línea con rituximab mas quimioterapia en primera remisión completa.	Barreras para las autorizaciones de trasplantes que afectan la oportunidad del procedimiento y la supervivencia del paciente. Barreras para autorizaciones de quimioterapia, afectando inicio oportuno de la misma. Déficit de enfermeras oncólogas para aplicación de quimioterapia, favoreciendo eventos adversos. Escasez de médicos hemato - oncólogos y centros especializados, centralizados en grandes ciudades.	Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras de carácter administrativo para la autorización de trasplantes. Programas de educación continua dirigidos a enfermería. Fortalecer el control de calidad dirigido a centros oncológicos para el tratamiento integral del paciente con cáncer.

Tabla 7-13. Recomendaciones, barreras y facilitadores de Linfoma Hodgkin

LINFOMA	RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	BARRERAS POTENCIALES	ESTRATEGIAS DE SOLUCIÓN Y FACILITADORES
Hodgkin	Se recomienda en pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable el tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 30 Gy.	Debe llevarse a cabo el cambio en los hábitos de prescripción médica. La sola difusión de la GPC no garantiza su implementación. Barreras administrativas para la autorización de medicamentos no POS. Demoras en el suministro de medicamentos, afectando el inicio del tratamiento de manera oportuna. Barreras para autorizaciones de quimioterapia, afectando inicio oportuno de la misma. Déficit de enfermeras oncólogas para aplicación de quimioterapia, favoreciendo eventos adversos. Escasez de médicos hemato - oncólogos y centros especializados, centralizados en grandes ciudades.	Dada la buena relación y colegaje entre profesionales, favorecer la implementación de protocolos institucionales. Trabajo con líderes de opinión para la difusión de las recomendaciones de la GPC. Distribución de las guías, sesiones de formación continuada. Actividad de revisión de pares (auditoría y retroalimentación) dirigida por los líderes de opinión. Trabajo articulado con Aseguradores, prestadores y sociedades científicas para la reducción de barreras para la autorización de medicamentos. Programas de educación continua dirigidos a enfermería. Fortalecer el control de calidad dirigido a centros oncológicos para el tratamiento integral del paciente con cáncer.

7.4 Selección de herramientas para la implementación

Las GPC "son una de las distintas herramientas disponibles para organizar la mejor evidencia científica disponible en el momento de ser utilizada en la toma de decisiones clínicas"(204). La implementación de las recomendaciones contenidas en una GPC requiere múltiples estrategias, herramientas y procesos, que se dirijan no solo

a los profesionales de la salud, sino además, a tomadores de decisiones y pacientes. No se puede hablar de una única estrategia que permita efectuar un proceso de implementación exitoso; por lo tanto, la aplicación de un enfoque combinado haría más probable alcanzar la meta de propuesta, no sin recalcar, que se hace necesario adecuar los servicios de salud hacia un modelo de atención que facilite la atención de los pacientes con enfermedades crónicas.

Dichas estrategias deben estar dirigidas a mejorar la calidad de la prestación integral del servicio de salud, aumentando conocimiento, tanto del equipo de salud como de los pacientes de modo que se familiaricen con las recomendaciones de tal manera que se genere un cambio de actitudes y comportamientos en la práctica clínica.

Vale la pena aclarar que no existen recetas universales para implementar una GPC, sino que se debe generar un proceso particularmente dinámico, es decir, adecuarse a las particularidades locales y readecuarse en función de los resultados de la evaluación continua. Por lo tanto el proceso de implementación debe contemplar el análisis del contexto, las características de los potenciales usuarios de la GPC e identificar las potenciales barreras y facilitadores para su utilización.

Además de la implementación, se deben tener en cuenta estrategias de difusión y diseminación. Una publicación realizada en 2008(205) evaluó la efectividad de las estrategias de implementación de las GPC, encontró que diversas estrategias fueron efectivas durante el proceso de implementación:

a) Sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones: información médica informatizada de acceso en el momento de la toma de decisiones.
b) Reuniones educativas interactivas: presentar el contenido de la guía en talleres prácticos interactivos.
c) Visitas educativas individualizadas: personas entrenadas visitan individualmente y cara a cara al profesional clínico en el lugar de trabajo, utilizando diferentes propuestas de aprendizaje como por ejemplo, el uso de casos clínicos concretos.
d) Actividades dirigidas específicamente para pacientes.
e) Intervenciones reguladoras: modificaciones en las prestaciones o costos de los servicios de salud, normados desde el nivel central, como por ejemplo, regulación de precios de medicamentos.
f) Sistemas de recuerdo (“reminders”): intervenciones electrónicas o manuales con el fin de avisar al profesional de la salud que realice una actividad clínica determinada, como por ejemplo, avisos computarizados.
g) Intervenciones múltiples combinadas: realizar combinaciones de múltiples estrategias.

Otras publicaciones también hablan de la utilidad amplia del sistema de recuerdo y del efecto de los líderes de opinión(206,207). Como intervenciones claramente inefectivas, se definieron: la diseminación o distribución únicamente de la Guía, la intervención sobre las organizaciones, bien sea mediante cambios en las estructuras físicas, creación de nuevas unidades o dependencias,

contratación de profesionales para implementar específicamente las recomendaciones o creación de equipos multidisciplinarios; otra estrategia inefectiva es realizar educación tradicional.

A continuación se contemplaran estrategias generales para lograr la implementación y diseminación de la GPC con base en las potenciales barreras identificadas para la implementación, provenientes de la entrevista sostenida con los especialistas y además teniendo en cuenta la Guía metodológica, se consideraron algunas estrategias de implementación que podrían ser usadas, principalmente, aquellas con efectividad variable y demostrada:

- ✓ **Versiones abreviadas de las GPC:** Dentro de las barreras identificadas para la implementación de GPC se encuentran las relacionadas con el diseño de las propias guías. Textos extensos, incómodos, de difícil lectura, son obstáculos para su utilización. Por este motivo se elaboraron versiones abreviadas con gráficos, algoritmos y sugerencias para mejorar la aplicabilidad de las recomendaciones, que deben ser socializadas con los profesionales de la salud de las diferentes instituciones prestadoras del SGSSS.

- ✓ **Generación de lineamientos y protocolos:** Con base en esta GPC promover la generación y estandarización de guías, protocolos, lineamientos institucionales, instructivos, entre otros, para llevar a cabo la implementación de ésta. Además, de la implementación de un modelo de atención integral para pacientes con cáncer en las diferentes instituciones del SGSSS.

- ✓ **Líderes locales:** Socialización de la GPC y sus recomendaciones por parte de médicos especialistas reconocidos o identificados como líderes locales de opinión, contando con el apoyo de los estamentos directivos de las instituciones, para favorecer la sensibilización de dichos profesionales.

- ✓ **Recordatorios:** Los recordatorios son mensajes provistos generalmente por escrito (en afiches, trípticos, historia clínica y otros sistemas de registro), diseñados para llamar la atención del equipo de salud y que recuerde cierta información que le permita aplicar recomendaciones de la guía. Estas intervenciones se encuentran dentro de las más efectivas para implementar GPC. Se recomienda contar con: a) Historia clínica orientada que facilite la detección temprana de linfomas; b) Listas de chequeo; c) Afiches para consultorio, material de bolsillo y manuales; d) Flujogramas.
- ✓
- ✓ También se recomienda el uso de los sistemas de información, dispositivos móviles y electrónicos, uso de herramientas interactivas e historias clínicas electrónicas que contengan alarmas automatizadas y recordatorios para la toma de conductas relacionadas con la patología, mensajería de texto, mensajes cortos periódicos, a través de pantallas de computadores de los trabajadores e intranet.

- ✓ **Intervenciones mediadas por pacientes:** Son intervenciones cuya finalidad es cambiar el comportamiento de los profesionales, a través de la información suministrada por los pacientes, cuando éstos conocen las recomendaciones de la guía. Se sugieren actividades y talleres que involucren la participación de los especialistas con sus pacientes, con el fin de escucharlos y así fortalecer la relación médico – paciente, resaltar los aspectos psicosociales, la humanización de los servicios, información y las prácticas encaminadas al autocuidado, generando espacios para la participación y movilización de los pacientes y sus familiares, con el enfoque de empoderamiento, promoviendo derechos y deberes.

- ✓ **Talleres de implementación de GPC:** A diferencia de las capacitaciones pasivas, las sesiones prácticas interactivas o de aprendizaje activo, han mostrado ser muy efectivas para implementar GPC. Este taller debe ser dirigido a los equipos de salud del primer nivel de atención, con el fin de acercar los contenidos de la GPC y demás herramientas.

- ✓ **Capacitaciones/desarrollo de competencias técnicas:** Cursos virtuales y presenciales de educación continua bajo la premisa del aprendizaje activo. Deben ser dirigidos por conferencistas clínicos expertos, reconocidos como líderes de opinión locales, con atributos para ser capacitadores y con implementación de técnicas de enseñanza – aprendizaje no tradicionales. Dirigidos a: médicos generales, médicos internistas, médicos familiares, médicos patólogos, médicos cirujanos, médicos de atención primaria y urgencias, microbiólogos, bacteriólogos, enfermeras oncólogas.

- ✓ **Generación de material impreso:** Diseño y distribución de material educativo e informativo para profesionales de la salud, tomadores de decisiones, pacientes y comunidad en general. Por ejemplo boletines para distribución nacional, cartillas, folletos, manuales, afiches, entre otros. En los pacientes, fortalecer el conocimiento de procedimientos, tratamientos, complicaciones, pronóstico, entre otros.

- ✓ **Investigación:** Promover, motivar y financiar la investigación en cáncer, generando redes interinstitucionales.

- ✓ **Uso de TIC´s:** Para llevar a cabo encuentros educacionales interactivos, como por ejemplo, el desarrollo de cursos virtuales, de acceso gratuito a nivel nacional, principalmente en regiones apartadas.

- ✓ **Uso de medios de comunicación masivos:** Intervenciones por medios masivos, por ejemplo, mediante programas y canales institucionales.

- ✓ **Sistemas de información:** Se deben generar, adaptar o fortalecer los sistemas de información institucionales que promuevan la implementación y seguimiento de la GPC.

Para todo lo anteriormente propuesto, es necesario generar compromisos institucionales con la

implementación de la GPC, de tal suerte que se promueva una política de implementación, se definan recursos para la misma, se fortalezca el talento humano vinculado desde la motivación, sensibilización y capacitación y el mejoramiento o adaptación del equipamiento e infraestructura requeridos para la prestación adecuada e integral del servicio.

7.5 Difusión de las estrategias

Propuestas las estrategias para la implementación, es necesario tener en cuenta que se debe optimizar el flujo de información desde los líderes de la implementación de la GPC hasta quienes va dirigida la información de manera oportuna, eficiente, efectiva, eficaz y veraz.

En así, que se deben caracterizar los diferentes frentes de trabajo bajo el objetivo de informar a la comunidad ya sea médica o general de la importancia de las recomendaciones de la GPC en las que se involucran tecnologías sanitarias, terapéuticas, diagnósticas, organizacionales e informativas para lograr que se apropien y apliquen a la práctica clínica, permitiendo así un reconocimiento continuo y actual por parte de todos los actores a los que va dirigido el plan de difusión.

Se debe realizar un reconocimiento de los destinatarios a quienes se tiene por objetivo transmitir una serie de mensajes e informaciones, catalogándolos en: destinatarios directos como son los responsables de la gestión y coordinación del plan de implementación y los profesionales del área de la salud que sean formados como capacitadores; destinatarios directos externos siendo éstos actores del SGSSS, grupos de interés para la implementación de las recomendaciones y los pacientes y familiares; y destinatarios generales entre los que encontramos entidades públicas, tomadores de decisiones de política pública a nivel local, regional y/o nacional, los medios de comunicación y los agentes económicos y sociales, entre otros grupos de interés, sociedad científica y la comunidad en general.

Las estrategias de difusión no solo implican reconocer una red de actores sociales, la población objeto de la GPC y los tomadores de decisiones sino también a quienes participan activamente en promoción y prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de tal manera que se pueda llegar a brindar una atención integral en salud, mejorar calidad de vida y promover mejores estilos de vida. No se deben limitar los esfuerzos encaminados a la difusión de la GPC es decir, contemplar desde la difusión en medios masivos de comunicación y la utilización de TIC's hasta los mensajes que pueden ser de voz a voz y desde lugares referentes hasta lugares más remotos y dispersos.

7.6 Monitoreo, seguimiento y evaluación del proceso de implementación

Es necesario determinar el impacto de la GPC en los diferentes contextos clínicos, de tal manera que se debe realizar una evaluación de la efectividad del proceso de implementación; este monitoreo puede presentar dificultades, por aspectos como deficiencia en la captura de la información clínica y su evaluación debido a la variación en las habilidades en sistemas del personal y a la necesidad de

entrenamiento, además se puede llegar a contar con limitado grado de conocimiento de los conceptos y temas prácticos que algunos profesionales tienen acerca de la monitoria en el uso de las GPC(208). Es importante, no solo evaluar a corto plazo sino evaluar si el cambio es sostenido a lo largo del tiempo.

Se pueden generar diversos tipos de indicadores además de los de calidad en salud permiten medir, comparar y mejorar la atención de los pacientes y son importantes en el desarrollo de las GPC, porque pueden apoyar los procesos de implementación, evaluación de adherencia a recomendaciones y medición de impacto de la GPC, además de permitir evidenciar oportunidades de mejora en la prestación del servicio en diferentes áreas.

A continuación se presentan los indicadores contemplados para la implementación de la GPC, a los que se les realizó una revisión con el fin garantizar su grado de cumplimiento en términos de concreción, objetividad, validez, precisión, sensibilidad y especificidad, además de la validez clínica, relevancia, capacidad de discriminación, eficiencia, priorización, agilidad e integración e igualmente, se tuvieron en cuenta las características de estructura plasmadas en la Tabla 7-14 (Anatomía de un indicador).

Tabla 14 Indicadores

LINFOMA	Recomendación trazadora	Nombre del Indicador	Definición	Numerador	Denominador	Fuente	Forma de Medición	Periodicidad	Meta	Tipo de Indicador	Cumplimiento en los criterios de calidad (Tabla 40)
Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) (C837)	Se recomienda el uso de PET/CT (879112) realizado al final de tratamiento, ya que identifica los pacientes con una menor EFS con un alto valor predictivo negativo. En consideración del bajo valor predictivo positivo de la prueba, a todos los pacientes con PET/CT (879112) positivo al final del tratamiento se les debe realizar un estudio	Proporción de uso de PET/CT	Hace relación a la solicitud de PET/CT en todos los pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento	Pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento a quienes se solicita PET/CT	Pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si
		Proporción de uso de estudios diagnósticos adicionales	Hace relación a la solicitud estudios diagnósticos adicionales, como por ejemplo biopsia, en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento y que tienen	Número de pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento y que tienen PET/CT (879112) positivo a los que se les solicitan estudios	Pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento y que tienen PET/CT positivo	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2015	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

	diagnóstico adicional (ie. biopsia)		PET/CT positivo.	diagnósticos adicionales							
	Se recomienda la realización de trasplante autólogo (410100) en pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate	Proporción de trasplante autólogo	Hace relación a la realización de trasplante autólogo (410100) en pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada.	Número de pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada, que son sometidos a trasplante autólogo (410100)	Total de pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2017	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si
Folicular (C829)	Se recomienda el tratamiento con el régimen de bendamustine (L01AA09) en combinación con rituximab (L01XC02) en pacientes adultos con	Tratamiento en pacientes con Linfoma folicular y contraindicación de antraciclinas	Hace relación al tratamiento recomendado para pacientes con linfoma folicular, que tienen contraindicación para el uso de antraciclinas	Total de pacientes con linfoma folicular que tienen contraindicación de antraciclinas, que reciben tratamiento según la recomendación dada.	Total de pacientes con linfoma folicular que tienen contraindicación de antraciclinas	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2018	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

	linfoma folicular sintomático y que presenta alguna contraindicación para el uso de antraciclinas o un riesgo elevado de complicaciones infecciosas, porque dicho esquema se relaciona con menor toxicidad.										
	Se recomienda la realización de trasplante autólogo (410100) en pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en enfermedad refractaría al tratamiento inicial o en recaída y que tengan respuesta al tratamiento de rescate porque mejora la superviviencia	Proporción de trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractarios	Hace referencia a los pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en recaída o refractarios al tratamiento inicial, a los que se les realiza trasplante autólogo (410100)	Número de pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en recaída o refractarios al tratamiento inicial y que tienen respuesta a una terapia de rescate y que son sometidos a un trasplante autólogo (410100)	Total de pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en recaída o refractarios al tratamiento inicial y que tienen respuesta a una terapia de rescate	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2019	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

	libre de enfermedad.										
	Se sugiere el mantenimiento con rituximab (L01XC02) a una dosis 375 mg/m2 IV cada 8 semanas por 4 dosis, iniciado al día 30 del trasplante en pacientes adultos con linfoma folicular sometidos a dosis altas de quimioterapia esquema BEAM y trasplante autólogo (410100) de progenitores hematopoyéticos (410100).	Proporción de uso de terapia de mantenimiento	Hace referencia a la proporción de uso de terapia de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular, que reciben dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo.	Total de pacientes con linfoma folicular que son sometidos a dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, a quienes se suministra terapia de mantenimiento según la recomendación dada.	Total de pacientes con linfoma folicular que son sometidos a dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2020	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

Linfoma del manto	Se recomienda el mantenimiento con rituximab (L01XC02) cada 2 meses hasta la progresión en pacientes con linfoma de células del manto (C85) no candidatos a trasplante y que tuvieron respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia mas rituximab (L01XC02)	Proporción de pacientes en mantenimiento con rituximab	Hace referencia a la proporción de pacientes con linfoma de células del manto no candidatos a trasplante, que se encuentran en mantenimiento con rituximab (L01XC02) .	Número de pacientes con linfoma de células del manto (C85) no candidatos a trasplante en mantenimiento con rituximab (L01XC02) cada 2 meses	Total de pacientes con linfoma de células del manto (C85) no candidatos a trasplante y que tuvieron respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia más rituximab (L01XC02)	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2022	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si
	Se sugiere la consolidación con trasplante autólogo (410100) en pacientes con linfoma del manto (C85) luego de tratamiento de primera línea con rituximab (L01XC02) mas quimioterapia en primera	Proporción de trasplante autólogo en pacientes con linfoma del manto	Hace referencia a la proporción de pacientes con linfoma de células del manto (C85) que reciben consolidación con trasplante autólogo (410100)	Total de pacientes con linfoma de células del manto (C85) que han recibido tratamiento de primera línea con rituximab (L01XC02) más quimioterapia en primera remisión completa y que reciben la consolidación	Total de pacientes con linfoma de células del manto (C85) que han recibido tratamiento de primera línea con rituximab (L01XC02) más quimioterapia en primera remisión completa	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2023	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

	remisión completa			con trasplante autólogo (410100)							
Hodgkin (C81)	Se recomienda en pacientes con Linfoma Hodgkin (C81) en estadio temprano desfavorable, el tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 30 Gy.	Tratamiento en pacientes con Linfoma Hodgkin en estadío temprano desfavorable	Hace relación al uso de tratamiento con quimioterapia seguida de radioterapia en pacientes con Linfoma Hodgkin en estadío temprano desfavorable.	Total de pacientes con Linfoma Hodgkin en estadío temprano desfavorable que son tratados con quimioterapia seguida de radioterapia, según la recomendación dada	Total de pacientes con Linfoma Hodgkin en estadío temprano desfavorable	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2024	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

Además se debe realizar evaluación del desenlace del impacto de la implementación teniendo en cuenta:

- ✓ Evaluar en cinco años el impacto en las tendencias de mortalidad a causa de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en adultos mediante el sistema de vigilancia epidemiológica y el sistema de información en cáncer.
- ✓ Cuidado clínico con seguimiento y gestión a los eventos adversos, infecciones intrahospitalarias o complicaciones de procedimientos.
- ✓ Sobrevivencia global, sobrevivencia libre de progresión.
- ✓ Tasas de respuesta, riesgos relativos de muerte.
- ✓ Tasa de mortalidad
- ✓ Oportunidad en inicio de tratamiento que no puede estar superior a 30 días.
- ✓ Adherencia al tratamiento en el que se tenga en cuenta a los pacientes que terminaron tratamiento en relación a los que iniciaron descontando los abandonos por muerte.
- ✓ Recurrencia de la enfermedad posterior al inicio de tratamiento.
- ✓ Cumplimiento de la adopción de las recomendaciones.
- ✓ Años de vida ganados (AVG).
- ✓ Años de vida ajustados por calidad (AVAC)
- ✓ Tasas de descuento
- ✓ Costo efectividad incremental

8. Evaluación económica

8.1 Priorización de las evaluaciones económicas para Guía de Práctica Clínica de linfoma Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años

Una guía de atención integral puede considerar múltiples intervenciones y procedimientos. La presente guía, al incluir etapas tales como la detección, el tratamiento y el seguimiento de las enfermedades en cuestión, incluyó numerosas tecnologías a ser evaluadas. Luego de la revisión juiciosa y detallada de la enfermedad resultó en un total de 27 preguntas de interés clínico a ser respondidas en el desarrollo de esta guía.

Frente a este número de ítems propuestos para la evaluación clínica, la etapa de priorización de evaluaciones económicas se hace necesaria, tal como lo recomienda la Guía Metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica (GM-EC)(209). Durante este proceso, todas las preguntas clínicas fueron evaluadas cuidadosa y detalladamente para establecer finalmente cuáles representan interés desde el punto de vista económico. Además, se consideró si contaban con características que hicieran viable su desarrollo en el marco de la metodología de las evaluaciones económicas.

La priorización se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la GM-EC siempre que fuera posible. Sus lineamentos fueron la directriz de este proceso, el cual se llevó a cabo de manera eficiente y garantizando la confiabilidad de los resultados.

8.1.1. Etapa de priorización por el grupo desarrollador

El grupo desarrollador, convocando expertos clínicos y metodológicos, revisó una por una las preguntas propuestas para el desarrollo clínico de la guía. Teniendo en cuenta los criterios definidos en la GM-EC se estableció por consenso para cada una de ellas el grado de prioridad junto con las causas de dicha calificación.

Para la priorización se usó herramienta 1-E de la GM-EC. A cada pregunta clínica, se le otorgó prioridad baja, media o alta. Todos los participantes aportaron sus apreciaciones y experiencias para finalmente, por consenso, llegar a la definición de las preguntas económicas priorizadas.

Los criterios para no realizar evaluaciones económicas fueron:

- Ésta ya ha sido realizada y publicada en la literatura en el contexto colombiano y con una buena calidad metodológica (B1).
- No hay diferencias apreciables en los costos actuales o esperados de las alternativas

consideradas, dado que estas tienen efectividad similar (B2).
- Según un estudio local la opción más efectiva cuesta menos (B3).

Los criterios para realizar evaluaciones económicas fueron:

- Hay mucha variabilidad en la práctica clínica actual (A1).
- Hay incertidumbre sobre la relación de costo efectividad de la alternativa clínica en cuestión (A2).
- El cambio en la práctica clínica podría traer grandes beneficios en términos de salud (A3).
- El cambio en la práctica clínica podría tener un impacto grande en costos y en el presupuesto del sistema de salud (A4).

Cada una de las preguntas fue calificada como de alta, moderada o baja prioridad, según los criterios establecidos en la guía metodológica:

- A: Alta prioridad: efectividad y eficacia con significancia clínica y alta calidad de evidencia. Ej.: Efectividad demostrada por meta análisis y ensayos clínicos de alta calidad.
- M: Moderada prioridad: evidencia y eficacia con significancia clínica discutible y con nivel de evidencia alta o moderada.
- B: Baja prioridad: ausencia de efectividad y eficacia con alta calidad de evidencia. Resultados de efectividad con evidencia de muy baja calidad.
- N: No relevante para evaluación económica

En las Tablas 8-1 a 8-3, se muestra la priorización de preguntas económicas para linfoma B difuso de células grandes, linfoma folicular y linfoma de células del manto respectivamente.

Tabla 8-1. Herramienta 1-E, matriz para priorización preguntas económicas de linfoma B difuso de células grandes en pacientes adultos.

Id	Pregunta	Prioridad GD	OBSERVACIONES
DIAGNÓSTICO			
1	¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma B difuso de células grandes? (PREGUNTA DE BUENA PRACTICA)	BAJA	Esta pregunta no aborda el análisis de intervenciones o procedimientos, sino la definición de manifestaciones clínicas que se considerarán para emitir una recomendación.

Id	Pregunta	Prioridad GD	OBSERVACIONES
2	¿Cuáles son los procedimientos necesarios para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma B difuso de células grandes? (PREGUNTA DE BUENA PRACTICA)	BAJA	Se trata de procedimientos de diagnóstico no excluyentes, que se analizarán para definir una recomendación.
3	¿Cuáles son los procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma B difuso de células grandes? (PREGUNTA DE BUENA PRACTICA)	BAJA	Se trata de procedimientos para la estadificación no excluyentes, que se analizarán para definir una recomendación.
TRATAMIENTO			
4	¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes?	BAJA	Carece de criterio A1. El objetivo de la pregunta es revisar la literatura para emitir recomendaciones antes que comparar procedimientos. La terapia se ha definido de manera estándar.
5	¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?	BAJA	Carece del criterio A1. Se busca emitir recomendaciones para tratar pacientes que fallan a la terapia inicial.

Id	Pregunta	Prioridad GD	OBSERVACIONES
6	¿Cuáles son la indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado con linfoma B difuso de células grandes?	BAJA	Carece de criterio A1. El objetivo no es comparar terapias sino definir indicaciones en las que el trasplante es recomendado.
7	¿Cuál es la utilidad del PET-SCAN versus TAC para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en individuos mayores de 18 años con linfoma B difuso de células grandes?	MEDIA	El interés es medio, pues a pesar que un método muestre ventajas sobre el otro en sus características operativas, se presumen limitaciones para traducir esto en sobrevida de los pacientes.
8	(¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en término de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con linfoma B difuso de células grandes primario del sistema nervioso?	BAJA	Se trata de una población muy específica, por lo que su respuesta no representa mayor impacto en términos de salud.
9	¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en término de supervivencia global y libre de evento, en pacientes con linfoma B difuso de células grandes primario del mediastino?	BAJA	Se trata de una población muy específica, por lo que su respuesta no representa mayor impacto en términos de salud.

Tabla 8-2. Herramienta 1-E, matriz para priorización preguntas económicas de linfoma folicular en pacientes adultos.

Id	Pregunta	Prioridad GD	OBSERVACIONES
DIAGNÓSTICO			
1	¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma folicular? (PREGUNTA DE BUENA PRACTICA)	NO RELEVANTE	Esta pregunta no aborda el análisis de intervenciones o procedimientos, sino la definición de manifestaciones clínicas que se considerarán para emitir una recomendación.
2	¿Cuáles son los procedimientos requeridos para el diagnóstico de Individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma folicular? (PREGUNTA DE BUENA PRACTICA)	NO RELEVANTE	Se trata de procedimientos de diagnóstico no excluyentes, que se analizarán para definir una recomendación.
3	¿Cuáles son los procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular? (PREGUNTA DE BUENA PRÁCTICA)	NO RELEVANTE	Se trata de procedimientos para la estadificación no excluyentes, que se analizarán para definir una recomendación.
TRATAMIENTO			

Id	Pregunta	Prioridad GD	OBSERVACIONES
4	¿Cuál es la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral?	BAJA	No se espera un impacto importante en los costos considerando que la comparación representa tan sólo un aumento en cuatro dosis de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad muy específica, de baja prevalencia.
5	¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para pacientes con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?	BAJA	Carece del criterio A1. Esta etapa de la enfermedad se maneja prácticamente con una terapia estándar, la cual se planea definir al responder esta pregunta. Las terapias no llegan a demostrar diferencias importantes en la sobrevida global
6	¿Cuál es el esquema de mantenimiento más efectivo y seguro con rituximab en *individuos* mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?	ALTA	Cumple criterios A2 y A4
7	¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?	BAJA	Carece de criterio A1. El objetivo de la pregunta es revisar la literatura para emitir recomendaciones antes que comparar procedimientos.
8	¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea en pacientes con linfoma folicular?	BAJA	Busca definir seguridad y efectividad, no hay lugar a comparación.

Id	Pregunta	Prioridad GD	OBSERVACIONES
9	¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del PET-SCAN comparado con el TAC para la valoración final de la respuesta post tratamiento de primera línea en individuos con diagnóstico de linfoma folicular?	MEDIA	El interés es medio, pues a pesar que un método muestre ventajas sobre el otro en sus características operativas, se presumen limitaciones para traducir esto en sobrevida de los pacientes.

Tabla 8-3. Herramienta 1-E, matriz para priorización preguntas económicas de linfoma de células del manto en pacientes adultos.

Id	Pregunta	Prioridad GD	OBSERVACIONES
DIAGNÓSTICO			
1	¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma de células del manto? (PREGUNTA DE BUENA PRACTICA)	BAJA	Esta pregunta no aborda el análisis de intervenciones o procedimientos, sino la definición de manifestaciones clínicas que se considerarán para emitir una recomendación.
2	¿Cuáles son los procedimientos necesarios para el diagnóstico de pacientes con sospecha de linfoma de células del manto?	BAJA	Se trata de procedimientos de diagnóstico no excluyentes, que se analizarán para definir una recomendación.

Id	Pregunta	Prioridad GD	OBSERVACIONES
3	¿Cuáles son los procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de células del manto? (PREGUNTA DE BUENA PRACTICA)	BAJA	Se trata de procedimientos para la estadificación no excluyentes, que se analizarán para definir una recomendación.
TRATAMIENTO			
4	¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?	BAJA	Carece de criterio A1. El objetivo de la pregunta es revisar la literatura para emitir recomendaciones antes que comparar procedimientos.
5	¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?	MEDIA	La comparación mantenimiento y no mantenimiento no cuenta con suficiente evidencia hasta la fecha que demuestre diferencia en términos de supervivencia global, lo cual le resta interés como eventual pregunta económica.
6	(5) ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos menores de 60 años con diagnóstico de linfoma de células del manto?	BAJA	Carece de criterio A1. El objetivo de la pregunta es revisar la literatura para emitir recomendaciones antes que comparar procedimientos.

Id	Pregunta	Prioridad GD	OBSERVACIONES
7	(7) ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto?	BAJA	Carece de criterio A1. El objetivo de la pregunta es revisar la literatura para emitir recomendaciones acerca de la pertinencia de trasplante, el cual se considera en pacientes que han sido rescatados luego de recaída a la terapia inicial. Es un procedimiento que se puede considerar terapia estándar.
8	(8) ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?	ALTA	El interés económico en esta pregunta se centra en la inclusión del Bortezomib en los esquemas de rescate. Dado su elevado costo podría resultar de impacto este análisis.

De las 27 preguntas, 23 fueron calificadas como de baja prioridad, en donde se trataba de preguntas clínicas que buscan revisar la evidencia actual y emitir recomendaciones, dadas las características de los sujetos, el estadio de la enfermedad o el nivel de desarrollo de las tecnologías en salud, el manejo que se da a los pacientes es estándar. En algunos casos, no había comparación alguna, sino que todas las intervenciones podían hacer parte de la recomendación final como complementos. También se encontraron comparaciones entre terapias en las cuales de antemano se sabe que la evidencia disponible a la fecha soporta una única alternativa siempre que esté disponible. Por este motivo, se desestimó su planteamiento como pregunta económica.

Del presente ejercicio resultaron dos preguntas de calificación alta, candidatas potenciales a ser evaluadas desde el punto de vista económico.

8.1.2. Etapa de priorización por el grupo gestor.

Si bien la GM-EC recomienda que el grupo gestor desarrolle de manera independiente la herramienta 2-E, en esta ocasión este proceso no se pudo llevar a cabo. En lugar de esto, el Grupo de Evaluaciones Económicas (GEE) reunió las preguntas que habían logrado calificación media o alta durante la priorización por parte del grupo desarrollador, realizó un análisis preliminar de su viabilidad técnica y pasó a llevar una propuesta de preguntas económicas para consideración por parte del Ministerio de Salud con acompañamiento del Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS).

En primer lugar, el GEE tomó en consideración las preguntas que a juicio de los expertos clínicos

resultaron de alta prioridad para ser evaluadas desde la perspectiva económica. Cada una de ellas fue analizada como se muestra a continuación.

8.1.3. Pregunta Económica No. 1

Se plantea la evaluación del esquema de mantenimiento con rituximab frente a observación en pacientes con remisión completa. Para esta pregunta se encontraron ocho estudios económicos que respondían esta pregunta en otros países. El desarrollo completo de la búsqueda sistemática que arrojó estos resultados y su análisis se presentará posteriormente.

Ya que no se cuenta con una evaluación económica para Colombia que aborde esta pregunta, se considera pertinente su desarrollo en las presentes guías. La pregunta es formulada en la Tabla 8-4.

Tabla 8-4. Formulación de la pregunta económica No. 1 GPC Linfoma no Hodgkin

Pregunta Clínica General		(7) ¿Cuál es el esquema de mantenimiento más efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?	
Pregunta Económica		¿Cuál es la relación costo-efectividad entre el esquema de mantenimiento con rituximab comparado con la observación en mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?	
Población	Intervención	Comparador	Desenlace
Individuos con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en respuesta completa	Esquema de mantenimiento con rituximab	Observación	Años de vida salvados

8.1.4. Pregunta Económica No. 2

El GEE encontró que una pregunta con calificación alta no podría ser evaluada desde el punto de vista económico, debido a limitaciones de tipo técnico. Una reciente revisión sistemática de la literatura encontró únicamente estudios fase II del uso de Bortezomib en el rescate de pacientes con diagnóstico de Linfoma de Células del Manto en primera recaída. Ya que no se cuenta con evidencia de calidad

como la que es resultado de estudios de fase III, no es posible el desarrollo de esta pregunta, a pesar de su alta prioridad(210).

8.1.5. Conclusión del proceso de priorización con el Grupo Gestor

A manera de conclusión del análisis anterior, el GEE propone entonces el desarrollo de una evaluación económica que resultó con calificación alta, luego de la priorización por el grupo desarrollador, y que además no cuentan con limitaciones técnicas para su realización.

El IETS por su parte, en reunión con el GEE coincide en considerar las pregunta económica priorizada como pertinente para su inclusión en esta guía. Posterior a esto, en reunión con el Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS, el GEE expuso el proceso descrito anteriormente y la pregunta económica propuesta. Allí se concluyó que no se llevaría a cabo otro ejercicio de priorización de las preguntas económicas por parte del Grupo Gestor como los sugiere el manual. En lugar de esto y de común acuerdo entre los representantes de cada grupo, se aprobó en la reunión que la pregunta económica quedaría ratificada para ser desarrollada en la presente guía, siempre que no se encuentren impedimentos técnicos que no permitan su realización.

De esta forma, el proceso de priorización concluyó con la propuesta de una pregunta económica, la cual estuvo a disposición de la comunidad en general para su consideración y la respectiva retroalimentación.

8.2 Evaluación económica de la terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular

8.2.1. Introducción

A nivel mundial, el Linfoma No Hodgkin (LNH), ocupa el décimosegundo lugar entre las neoplasias malignas más frecuentes, con una incidencia estimada de 5.1 por 100.000 habitantes y una mortalidad de 2.7 por 100.000. Los países desarrollados reportan una incidencia de 8.6 y una mortalidad de 2.8 por 100.000, mientras que en las regiones menos desarrolladas la incidencia es de 3.5 y la mortalidad de 2.4 por 100.000 (1).

El linfoma folicular constituye el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente en los países occidentales y corresponde al 70% de los linfomas no Hodgkin indolentes. La presentación clínica en más del 80% de los casos es en estadios avanzados, sin embargo la mediana de supervivencia global oscila entre los 8 y 10 años(211). Se considera que el linfoma folicular es una neoplasia linfoide de célula B de curso indolente pero incurable con las estrategias terapéuticas disponibles a la fecha(212).

La edad media de los pacientes con linfoma folicular está entre los 60 y los 65 años y el curso natural de la enfermedad, presenta remisiones espontáneas entre el 15-20% de los casos, razón por la cual

en algunos pacientes asintomáticos se decide un manejo expectante(211).Otra alternativa es dar tratamiento de mantenimiento en pacientes que han obtenido una respuesta adecuada al tratamiento inicial. El estudio PRIMA (Primary RItuximab and Maintenance) encontró que el tratamiento de mantenimiento con rituximab
del linfoma folicular que responde a la inducción en primera línea (esquemas R-CHOP, R-CVP o R-FCM) aumenta la supervivencia libre de progresión, con un hazard ratio de 0,55
(IC95% 0,44; 0,68; p<0,0001) en comparación con la observación(38).

Existe evidencia de que la terapia de mantenimiento con rituximab es más eficaz que la observación en pacientes con linfoma folicular en recaída. El estudio de Ghielmini et al. (155) encontró diferencias, la supervivencia libre de evento fue de 12 meses en el brazo de tratamiento estándar en comparación con 23 meses en el brazo de tratamiento prolongado (p=0.02). El estudio de Martinelli et al. (154), mostró resultados para un seguimiento a más largo plazo, sobre el estudio de Ghielmini. La supervivencia libre de evento, fue de 13 meses para el brazo de observación y 24 meses para el brazo de exposición prolongada (P<0.001). A 8 años, 5% de los pacientes en el grupo de observación y 27% en el grupo de exposición prolongada se encontraba libre de eventos. En un análisis multivariado el único factor pronóstico favorable para el tiempo de superviviencia, fue la terapia prolongada con rituximab (HR 0.59; IC95% 0.39-0.88; P=0.009).

Actualmente el tratamiento de mantenimiento con rituximab se ha convertido en una indicación terapéutica formal. Sin embargo, este medicamento es de costo elevado y no existen estudios de evaluación económica, en el contexto colombiano, que hayan evaluado el rituximab en este indicación. Por lo tanto, este estudio tiene por objetivo realizar un estudio de costo-efectividad de la terapia de mantenimiento con rituximab comparada con la observación en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular.

8.2.2. Revisión sistemática de evaluaciones económicas de la terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular

De acuerdo a lo recomendado en la GM-EC(209), para la pregunta económica priorizada se realizó una revisión sistemática de la literatura. El primer objetivo de este proceso fue identificar si en el país ya se ha desarrollado alguna evaluación económica de interés para la correspondiente guía. Luego de una evaluación por el grupo de expertos se podría considerar que una o más preguntas económicas quedarían resueltas de esta manera, y no tendría lugar el desarrollo de una evaluación para la presente guía. Sin embargo, de no contarse con estudios económicos específicos para el país, la revisión de la literatura económica tiene marcado valor en el desarrollo de la guía, teniendo en cuenta que su objetivo es diferente al de una revisión sistemática de literatura de estudios clínicos, como se explica a continuación.

En primer lugar, debido a la heterogeneidad existente en las metodologías, reporte de resultados y unidades de efectividad de las evaluaciones económicas, no existe un desarrollo de síntesis o meta-análisis de resultados económicos en la literatura científica. Además, los resultados de una evaluación

económica no son adaptables al contexto local porque los modelos de evaluación económica no incorporan la diferencia en precios relativos entre diferentes países. Por lo tanto, el propósito de evaluar la calidad de tales artículos fue proporcionar información acerca de los modelos utilizados en los análisis y los supuestos considerados en el diseño de esos modelos. Adicionalmente, a través de esta revisión es posible obtener de manera preliminar datos de eficacia de las intervenciones y de las dificultades encontradas en el desarrollo de los estudios, lo cual es útil como mecanismo de retroalimentación para el desarrollo de las evaluaciones económicas de esta guía.

Se desarrollaron entonces estrategias de búsqueda para las siguientes bases de datos:

- PubMed: Motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE que ofrece alrededor de 4.800 revistas publicadas en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo desde 1966 hasta la actualidad. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
- EMBASE: Ofrece información académica de medicina y farmacología. Referencias bibliográficas de los artículos publicados en 7000 revistas.
- Cochrane: Esta red internacional creada para preparar, actualizar y promover el acceso a las Revisiones Cochrane, cuenta con una biblioteca virtual que permite además el acceso a estudios económicos y evaluaciones de tecnologías sanitarias. URL: http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html
- NHS EED: NHS Economic Evaluation Database pertenece a 'The university of York. Center for reviews and dissemination' Se centra principalmente en la evaluación económica de las intervenciones de atención de salud y tiene como objetivo ayudar a los tomadores de decisiones interpretan una literatura cada vez más compleja y técnica. URL: http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/
- Enconlit: Base de datos de la "American Economic Association", ofrece información de literatura económica. Se adhiere a los estándares de calidad reconocidos por los suscriptores de la revista Journal of Economic Literature (JEL). Es una fuente de citas y resúmenes de la investigación económica que se remonta a 1969.
- Lilacs: Base de datos de literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. URL: http://lilacs.bvsalud.org/es/

Los artículos identificados en la búsqueda fueron seleccionados en primer lugar por título, descartando los que en principio no podrían corresponder a evaluaciones económicas de la pregunta en cuestión. Luego se llevó a cabo una lectura de los resúmenes y posteriormente de texto completo y se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión y no cumplían los de exclusión para cada una de las tecnologías evaluadas. Dichos criterios se pueden resumir de la siguiente manera para todas las preguntas evaluadas

8.2.2.1. Criterios de Inclusión:

- Ser una evaluación económica: minimización de costos, costo- efectividad, costo- utilidad o costo beneficio.
- Evaluar la tecnología en población mayor de 18 años con el diagnóstico especificado.

Evaluaciones de subgrupos de edad dentro de este rango serían aceptadas.

- Incluir al menos una de las intervenciones a ser evaluadas.
- Incluir al menos uno de los comparadores considerados.
- Estar publicada como texto completo a la fecha.

8.2.2.2. Criterios de Exclusión:

- No cumplir con algún criterio de inclusión.
- Idioma diferente a Inglés o Español
- Acceso parcial y no completo a la publicación.

De aquí resultó un grupo de artículos para ser evaluados en su texto completo, haciendo uso de la herramienta QHES (Quality of Health Economic Studies) (213). La evaluación de calidad fue realizada por dos evaluadores independientes.

La herramienta QHES ha sido desarrollada para evaluar los tres tipos de análisis económicos en salud más comunes, como lo son minimización de costos, costo- efectividad y costo- utilidad. Está compuesta por 16 criterios los cuales fueron seleccionados por un panel de 8 expertos en economía de la salud con experiencia en la realización de estos análisis. A cada criterio se le asignó un puntaje que fue generado durante la evaluación de los expertos. Este instrumento también fue validado en una encuesta que incluía 60 expertos tanto clínicos como economistas de la salud. Hoy día se trata de una herramienta ampliamente empleada en la evaluación de estudios económicos, por considerar aspectos relevantes de éstas y además darle valor a cada criterio conforme a su relevancia. La puntuación máxima que se obtiene es de 100 puntos. Dado que los desarrolladores de la herramienta QHES no definen puntajes límites como criterios de valoración, para la presente búsqueda se decidió reportar el puntaje obtenido para cada artículo y analizar los motivos por los cuales los puntajes distan de ser perfectos, si los hay. Adicionalmente, de manera consensuada, el Grupo Económico consideró que estudios con un puntaje mayor a 70 asignados por los evaluadores contarían con la calidad suficiente como para ser considerados en el desarrollo estas evaluaciones económicas.

De cada artículo con puntuación mayor a 70 en la evaluación de calidad, se extrajo a manera de resumen la información acerca del diseño del estudio y los resultados obtenidos. Si bien no es posible tener una medida que compile los resultados de todos los estudios que se lleguen a obtener, una visión resumida de los mismos permitirá hacer análisis cualitativos de potencial utilidad. La finalidad de esto es poder dar una mirada panorámica del estado del arte respecto a la pregunta económica que corresponda en la presente guía, para tenerlos en cuenta a la hora de analizar los resultados que se obtengan en el desarrollo del estudio propio.

A continuación se presentan los resultados del proceso de búsqueda, selección y evaluación de evaluaciones económicas para la pregunta priorizada, así como el resumen de los resultados de los mismos.

8.2.2.3. Planteamiento de la pregunta en formato PECOT+R

¿Cuál es la relación costo-efectividad entre el esquema de mantenimiento con rituximab comparado con la observación en mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?

Tabla 8-5. Pregunta económica No. 4 en formato PECOT+R

(P) Población	Paciente mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa
(E) Exposición	Rituximab 375 mg /m2 una dosis cada 12 semanas- Rituximab 375 mg /m2 una dosis cada 8 semanas
(C) Comparador	Observación
(O) Desenlaces	Años de Vida Salvados (Supervivencia libre de progresión, Eventos adversos)
(T) Tiempo	Tiempo de vida
(R) Tipo de estudios	Minimización de costos, costo- efectividad, costo- utilidad o costo beneficio

8.2.2.4. Búsqueda y selección de artículos

Los términos de búsqueda para cada base de datos se presentan en el Anexo 14 . Se sumó un total de 179 artículos potenciales de ser incluidos, los cuales igualmente fueron revisados por título, resumen y texto completo, eliminado los duplicados. Para esta pregunta resultó un total de ocho artículos (214–221) que pasarían al proceso de calificación con la herramienta QHES y posterior extracción de datos. El flujograma de los estudios de la revisión se muestra en el Anexo 14.

8.2.2.5. Evaluación de la calidad y extracción de datos.

Aplicando la herramienta QHES se realizó la evaluación de los artículos seleccionados, por parte de dos evaluadores independientes, y el resultado de este proceso se presenta en la Tabla 8-6.

Tabla 8-6. Evaluación de la calidad de los artículos seleccionados para la pregunta económica No. 4

Identificación	Deconinck 2010		Hayslip 2008		Kasteng 2008		Hornberger 2012		Grupo de Farmacoeconomía 2008		Castro 2012		Soini 2010		Hinojosa 2008	
Evaluado por	E 1	E 2	E 1	E 2	E 1	E 2	E 1	E 2	E 1	E 2	E 1	E 2	E 1	E 2	E 1	E 2
Pregunta No. 1	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	No
Pregunta No. 2	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 3	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
Pregunta No. 4	Si	Si	Si	NA	Si	NA	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta No. 5	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	NA	Si	NA	NA	NA	Si	Si	No	No
Pregunta No. 6	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Pregunta No. 7	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Pregunta No. 8	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Pregunta No. 9	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Pregunta No. 10	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Pregunta No. 11	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Pregunta No. 12	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Pregunta No. 13	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Pregunta No. 14	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Pregunta No. 15	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Pregunta No. 16	Si	Si	No	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No
TOTAL	100	100	97	47	100	96	100	96	100	96	99	99	93	97	13	13

En la evaluación de calidad se encontró que los artículos tuvieron en su mayoría puntajes por encima del 90%, con excepción del artículo de Hinojosa 2008 publicado para Perú. A juicio de los dos evaluadores la mayoría de los16 criterios no se cumplían. Este último no será considerado en el desarrollo de las presentes evaluaciones económicas, solo se presentará aquí de manera informativa.

La información extraída de estos artículos se resume por completo en el Anexo 14. Se observó como todos los estudios concluyeron que el costo de rituximab como tratamiento de mantenimiento en linfoma folicular está justificado frente a la observación. Esto se puede entender como que el ahorro en gastos

por cuenta de la recaída posterior a la remisión sopesa el costo de tratar a estos pacientes con este medicamento que previene este evento.

Debido que ningún estudio ha sido realizado para Colombia, el grupo económico consideró desarrollar dos evaluaciones económicas que consideren las dos poblaciones identificadas en la revisión: los pacientes en remisión completa después de las terapia inicial y los pacientes en remisión completa después de recaída.

En la revisión de la literatura económica se pudo identificar que el riruximab como terapia de mantenimiento en linfoma folicular es usado en dos poblaciones: en los pacientes en recaída o resistentes y en los pacientes que responden a una primera línea con rituximab más quimioterapia, razón por la cual se decide realizar dos evaluaciones económicas teniendo en cuenta las poblaciones anteriormente mencionadas.

8.2.3. Evaluación económica de la terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular en recaída o resistente

A continuación se muestra la metodología y resultados del estudio de evaluación económica.

8.2.3.1. Población.

La población objeto de la evaluación son los hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular en recaída o resistente.

8.2.3.2. Perspectiva de la evaluación.

La perspectiva del sistema de salud (tercer pagador) fue usada en la evaluación.

8.2.3.3. Horizonte temporal.

La expectativa de vida de la población colombiana fue usada como horizonte temporal. Debido a que el linfoma folicular es una condición crónica, se requiere usar un horizonte lo suficientemente largo que permita considerar todos los costos y resultados en salud relevantes para esta evaluación.

8.2.3.4. Intervenciones.

Rituximab 375 mg/m^2 cada tres meses por dos años.

8.2.3.5. Definición del comparador.

El no tratamiento (observación) fue usado como comparador.

8.2.3.6. Datos clínicos.

Los datos de eficacia y seguridad se obtuvieron de la revisión sistemática de la literatura realizada para la GPC de Linfoma no Hodgkin cuyos métodos se pueden consultar en el documento de la GPC. De la revisión realizada se identificó un estudio, con sus actualizaciones, que corresponde a un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la terapia de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular en recaída o resistente(222,223). De este estudio se extrajo la información de eficacia y seguridad. En la Tabla 8-7 se muestran los datos usados en el análisis.

Tabla 8-7. Datos clínicos usados en el análisis

Variable	Base	Mínimo	Máximo	Distribución	Parámetros	Fuente
Edad de ingreso	55	26	80	LogNormal	(μ=3,98 ; sd=0,25)	Marinus H.J. van Oers 2006
Parámetro de escala distribución Weibull SLE	0,03	0,01	0,07	Uniforme	(a=0,01 ; b=0,07)	Marinus H.J. van Oers 2010
Parámetro de forma distribución Weibull SLE	0,73	0,64	0,83	Uniforme	(a=0,64 ; b=0,83)	Marinus H.J. van Oers 2010
Parámetro de escala distribución Weibull SG	0,01	0	0,02	Uniforme	(a=0 ; b=0,02)	Marinus H.J. van Oers 2010
Parámetro de forma distribución Weibull SG	1,54	1,41	1,68	Uniforme	(a=1,41 ; b=1,68)	Marinus H.J. van Oers 2010
HR para supervivencia libre de progresión total de la población	0,55	0,44	0,68	LogNormal	(μ=-0,6 ; sd=0,11)	Marinus H.J. van Oers 2010
HR para supervivencia libre de progresión pacientes con quimioterapia de inducción CHOP	0,37	0,26	0,48	LogNormal	(μ=-1,01 ; sd=0,15)	Marinus H.J. van Oers 2010
HR para supervivencia libre de progresión en pacientes con quimioterapia de inducción R-CHOP	0,69	0,58	0,8	LogNormal	(μ=-0,37 ; sd=0,08)	Marinus H.J. van Oers 2010
HR para supervivencia global total de la población	0,7	0,48	1,03	LogNormal	(μ=-0,38 ; sd=0,2)	Marinus H.J. van Oers 2010
HR para supervivencia global total de la población pacientes con quimioterapia de inducción CHOP	0,59	0,37	0,81	LogNormal	(μ=-0,55 ; sd=0,19)	Marinus H.J. van Oers 2010
HR para supervivencia global pacientes con quimioterapia de inducción R-CHOP	0,8	0,58	1,02	LogNormal	(μ=-0,23 ; sd=0,14)	Marinus H.J. van Oers 2010
Riesgo neutropenia	0,06	0,02	0,06	Beta	(α=38 ; β=603)	Marinus H.J. van Oers 2010
Riesgo de infección	0,02	0	0,02	Beta	(α=15 ; β=626)	Marinus H.J. van Oers 2010
Riesgo neutropenia	0,12	0,07	0,12	Beta	(α=74 ; β=568)	Marinus H.J. van Oers 2010
Riesgo de infección	0,1	0,05	0,1	Beta	(α=62 ; β=579)	Marinus H.J. van Oers 2010

8.2.3.7. Estimación costos.

La perspectiva para la estimación de los costos fue la del tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen, el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo en la cual se identificaron los eventos generadores de los costos a través de protocolos de manejo y la literatura. La cantidad usada y la frecuencia de uso fueron estimadas a través de opinión de expertos. La valoración monetaria se realizó usando el manual ISS

2001 y SOAT para los procedimientos y la información reportada por el SISMED 2014 y las circulares de precios tope de medicamentos publicados por el ministerio. A continuación se explica en detalle cada uno de estos pasos.

8.2.3.7.1. Identificación.

Se estimaron costos directos de: terapia con rituximab, seguimiento, trasplante alogénico y quimioterapias en recaída. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron protocolos de manejo internacionales (guías del National Comprehensive Cancer Network NCCN). Los costos incluidos fueron: de los procedimientos de diagnóstico, los costos del tratamiento y los costos de seguimiento después del tratamiento inicial. Los costos asociados al tratamiento incluyen los costos actuales del personal asistencial, de los procedimientos quirúrgicos, de los tratamientos médicos. Los costos de los eventos adversos se identificaron de estudios previamente publicados(224–226).

8.2.3.7.2. Cantidad y frecuencia de uso.

Para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se usó la opinión de expertos.

8.2.3.7.3. Valoración monetaria.

Aunque teóricamente el precio apropiado para un recurso es su costo de oportunidad (el valor del beneficio perdido porque los recursos no están disponible para su mejor utilización alternativa), la aproximación pragmática para su cálculo es tomar los precios existentes en el mercado(227), como se realiza en el presente estudio. Las tarifas de los procedimientos, se negocian en el sistema de salud colombiano usando los manuales ISS 2001, con diferentes porcentajes de ajuste, y SOAT. De acuerdo a lo recomendado por el IETS(228), la valoración monetaria en los procedimientos se realizó usando el manual ISS 2001 + 30% para el caso base, el costo mínimo y máximo correspondió a lo reportado en el manual ISS 2001 sin ajuste y al SOAT respectivamente. La información reportada por el SISMED 2014 y por las circulares, de topes de precios de medicamentos, fueron usadas para los medicamentos. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del INC.

8.2.3.7.4. Manuales ISS 2001 y SOAT.

Los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS 2001 y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS 2001 + 30%, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor

del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2014 ($20.533).

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos, se tuvo presente, que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. El costos de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS 2001 y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

Se realizó homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

8.2.3.7.5. Base SISMED.

Para la estimación de los costos de los medicamentos con la información de esta base, se realizaron los siguientes procedimientos:

1. Se extrajo la información de los medicamentos que no tenían topes de precio informados en la circular 02, 03 y 04 del 08 de Noviembre del 2012
2. Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)
3. Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas
4. Se usó la información de ventas canal institucional reportada por laboratorios y mayoristas
5. Se estimó el costo por miligramo del medicamento

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^{n} c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C= costo por dosis ponderado
n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)
ci= es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,…,n
ni= número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,…,n
N= total de unidades reportadas para el medicamento

Se estimaron los costos totales para cada estadio de la enfermedad como se muestra a continuación:

$$Costo\ por\ estadio = \sum_{i=1}^{n} c_i * q_i * f_i * a_i$$

Donde

n = número de procedimientos (diagnóstico o terapéuticos) o medicamentos
ci = es el costo del i-ésimo procedimiento o medicamento, con i = 1, 2,…,n
qi = es la cantidad del i-ésimo procedimiento o medicamento, con i = 1, 2,…,n
fi = es la frecuencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con i = 1, 2,…,n
ai = es la adherencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con i = 1, 2,…,n

En el Anexo 14 se muestra el detalle de los casos tipo construidos. En la Tabla 8-8 se muestran los costos incluidos en el análisis.

Tabla 8-8. Costos usados en el análisis

Variable	Base	Mínimo	Máximo	Distribución	Parámetros	Fuente
Costo tratamiento ciclo rituximab	$4.288.682	$4.214.446	$4.761.377	Uniforme	(a=4214446 ; b=4761377)	Estimado
Costo tratamiento recaída	$259.163.147	$204.587.020	$259.205.690	Uniforme	(a=204587020 ; b=259205690)	Estimado
Costo seguimiento mensual	$187.321	$144.093	$541.767	Uniforme	(a=144093 ; b=541767)	Estimado
Costo neutropenia	$4.591.080	$3.672.864	$5.509.296	LogNormal	(μ=15,33 ; sd=0,1)	GPC Ca Colon
Costo infección	$993.140	$695.198	$10.041.466	LogNormal	(μ=12,85 ; sd=1,38)	GPC Ca Próstata, Pichon-Riviere A 2013

8.2.3.8. Medidas de resultados en salud.

Los años de vida ganados (AVG) fueron usados como medida de efectividad. Éstos se calculan como los años de vida que quedan de acuerdo a la expectativa de vida en el punto en que la muerte es evitada. Por ejemplo una intervención que evite una muerte a los 45 años y con una expectativa de vida de 27 años adicionales (se espera que una persona a la edad de 45 años viva hasta 72 años) los AVG serían igual a 27 años.

AVG = Expectativa de vida – edad a la que la muerte es evitada

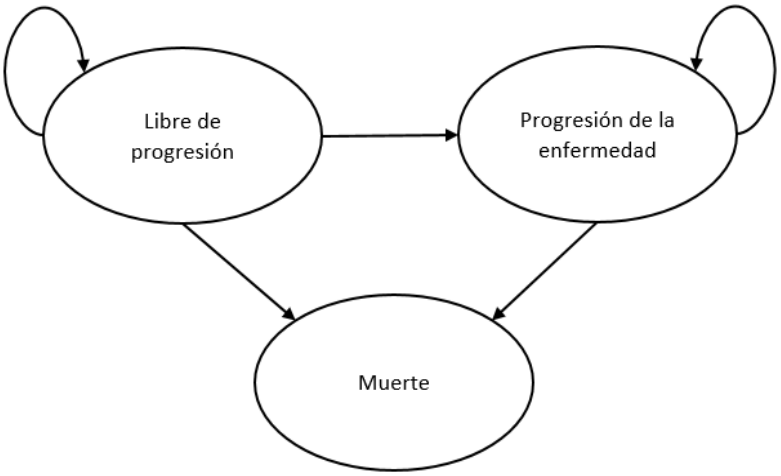
8.2.3.9. Descuento.

Se aplicaron tasas de descuento para los costos y los resultados en salud. Una tasa de 3,5% será usada de acuerdo a lo recomendado en el manual para el desarrollo de evaluaciones económicas en el marco de la Guías de Práctica Clínica(209). En los análisis de sensibilidad se evaluarán tasas de 0% y 12%.

8.2.3.10. Modelación.

Se construyó un modelo, que corresponde a un proceso de Markov de tres estados (libre de progresión, progresión y muerte) similar a los modelos usados en evaluaciones económicas de rituximab en mantenimiento(215,216,218,220,221,229). El estado libre de progresión correspondío al estado en tratamiento activo con rituximab sin presentar progresión de la enfermedad y el estado progresión correspondío al estado después de la progresión de la enfermedad. La estructura del modelo se muestra en la Figura 8-1.

Figura 8-1. Modelo de Markov usado en el análisis



Las probabilidades de transición se estimaron a partir de las funciones de supervivencia libre de enfermedad y global reportadas en el estudio de van Oers MH y et al.(223). Se parametrizaron dos funciones de supervivencia, exponencial y Weibull, para la supervivencia libre de enfermedad y la

supervivencia global, seleccionando la que produjo el menor error cuadrático medio y no rechazó la hipótesis nula de igualdad de distribuciones de la prueba de Kolmogorov Smirnov. El error cuadrático medio se estimó como:

ECM = (Valor observado – valor estimado) ^2/ número de observaciones

La función de supervivencia tipo Weibull fue seleccionada, los parámetros de ésta se estimaron como se muestra a continuación:

Definimos la función de supervivencia libre de progresión o global como:

$$S(t) = e^{(-\lambda t)^{\Gamma}}$$

A través de transformaciones monótonas se obtiene

$$\ln\big(-\ln\big(S(t)\big)\big) = \Gamma ln\lambda + \Gamma \ln(t)$$

Que corresponde a la ecuación de una línea recta de la forma:

$$\mathrm{y} = \mathrm{c} + \mathrm{m} * \ln(\mathrm{t})$$

Donde

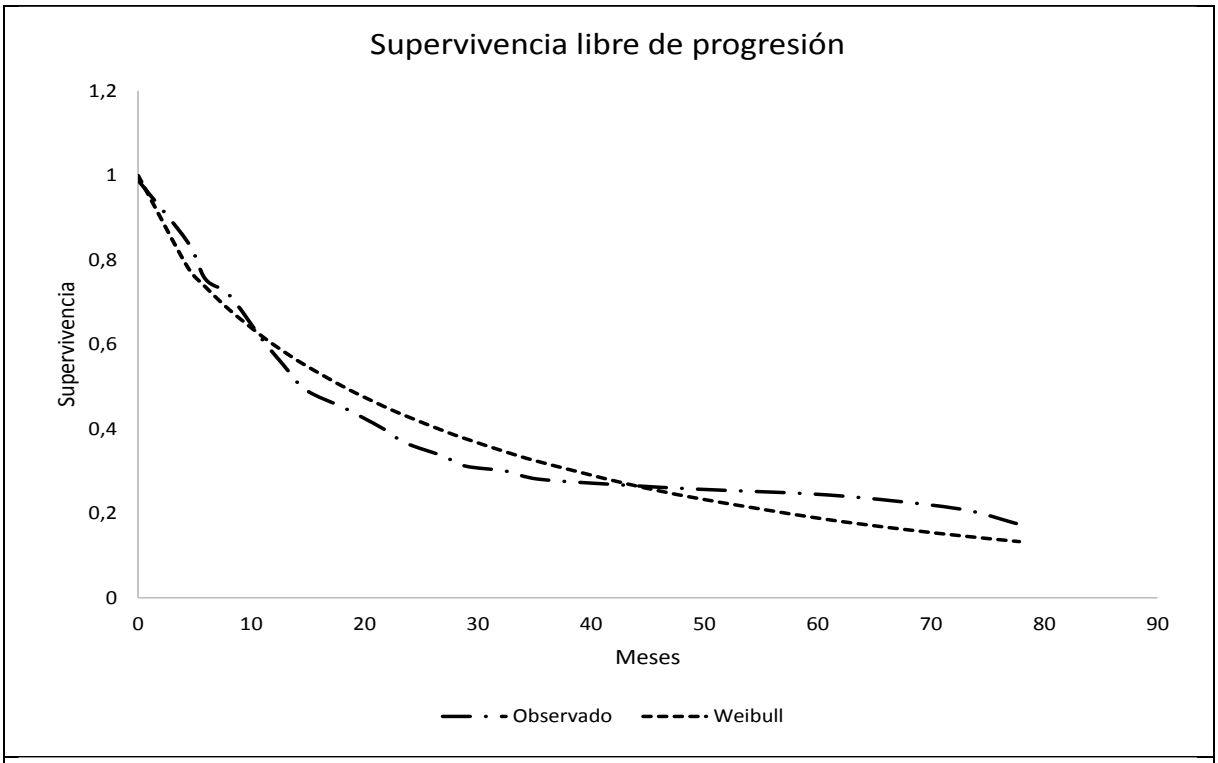
$m = \Gamma$, parámetro de forma de la función weibull
$\lambda = e^{(c/\Gamma)}$, parámetro de escala de la función weibull
S (t) corresponde a la supervivencia reportada en el estudio de van Oers MH y et al.(223).

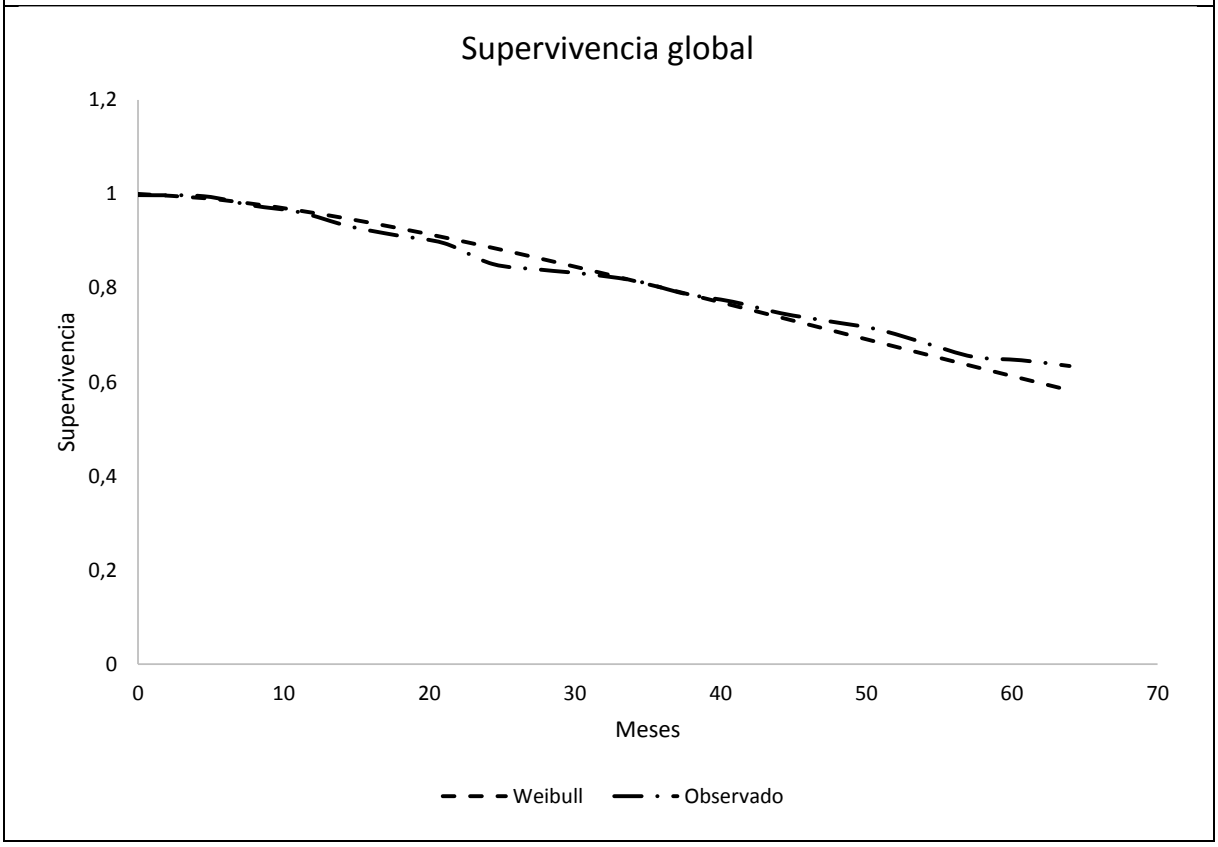
Los parámetros de forma y escala estimados son mostrados en la Tabla 8-7.
Las probabilidades mensuales de progresión y muerte se calcularon como:

$$P_C = 1 - \frac{e^{-1(t\left(\frac{\lambda}{12}\right))^{\Gamma}}}{e^{-1(t_{-1}\left(\frac{\lambda}{12}\right))^{\Gamma}}}$$

En la Figura 8-2 se muestra las supervivencias libre de enfermedad y global estimadas y simuladas.

Figura 8-2. Supervivencia libre de enfermedad y global observadas y estimadas


Supervivencia libre de progresión
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Supervivencia
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Meses
Observado
Weibull


Supervivencia global
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Supervivencia
0
10
20
30
40
50
60
70
Meses
Weibull
Observado

Se simulo una cohorte de pacientes que ingresaron al modelo a la edad de 55 años en el estado libre de progresión. Una vez dentro del modelo se asignaron probabilidades mensuales de progresión o muerte por la enfermedad u otras causas. Las probabilidades de progresión a estados más avanzados dependían del tipo del tipo de tratamiento (rituximab u observación) y las probabilidades de muerte dependían de la edad y del estado progresión, siendo mayor en aquellos pacientes que progresan en comparación con los que no. El modelo se corrió en ciclos mensuales hasta que el paciente muriera por la enfermedad o por otras causas lo que ocurriera primero. No se realizó corrección de mitad de ciclo, debido a que el ciclo usado fue corto. El programa Excel fue usado para la construcción del modelo.

8.2.3.10.1. Supuestos

- No se incluyen en el modelo segundas líneas de tratamiento.
- No se cambia de tratamiento por eventos adversos.
- Se dan los tratamientos en evaluación hasta que el paciente progrese o muera lo que ocurra primero.
- La adherencia a los tratamientos farmacológicos es la misma.

8.2.3.11. Análisis.

8.2.3.11.1. Umbrales

Siguiendo la recomendación de la OMS se considera que una intervención es muy costo-efectiva si el costo por AVAD evitado es menor que el PIB, costo-efectiva si está entre 2 a 3 veces el PIB y es no costo-efectiva si es mayor a tres veces el PIB(230). El PIB-per cápita para Colombia en el 2013 fue de $15.008.793

8.2.3.11.2. Razones de costo-efectividad incremental.

La relación de entre los costos y resultados de una intervención en comparación con otra, se conoce como la razón de costo-efectividad incremental (RCEI), ésta es la razón entre la diferencia de costos sobre la diferencia de efectividad. El resultado obtenido con la RCEI, indica el costo adicional por unidad de efectividad adicional.

$$CEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

CA= costo de la intervención A
CB= costo de la intervención B
EA= efectividad de la intervención A

EB= efectividad de la intervención B

Las razones de costo-efectividad incremental fueron calculadas.

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efecto de las intervenciones y supuestos del modelo. Se realizaron análisis probabilísticos estimando curvas de aceptabilidad.

8.2.3.12. Resultados

En la Tabla 8-9 se muestran los resultados del análisis de costo-efectividad, donde se observa que para el umbral de tres veces el PIB per cápita el rituximab sería una alternativa costo-efectiva para el país, independientemente del antecedente de rituximab como quimioterapia de inducción. Se puede observar que en pacientes sin antecedente de rituximab, el no tratamiento con rituximab resulta ser una estrategia dominada, es decir el manejo expectante es más costoso y menos efectivo que la terapia de mantenimiento con rituximab.

Tabla 8-9. Resultados análisis de costo-efectividad

Estrategia	Costo ($)	∆C ($)	Efectos (AVG)	∆E (AVG)	RCEI ($/AVG)
R-CHOP					
Observación	228.550.112	0	5,86	0,00	
Mantenimiento rituximab	243.187.931	14.637.819	6,56	0,70	20.774.055
CHOP					
Mantenimiento rituximab	212.368.464	0	7,61	0,00	
Observación	228.550.112	16.181.648	5,86	-1,76	Dom
Global					
Observación	228.550.112	0	5,86	0,00	
Mantenimiento rituximab	233.410.703	4.860.590	7,01	1,15	4.214.413

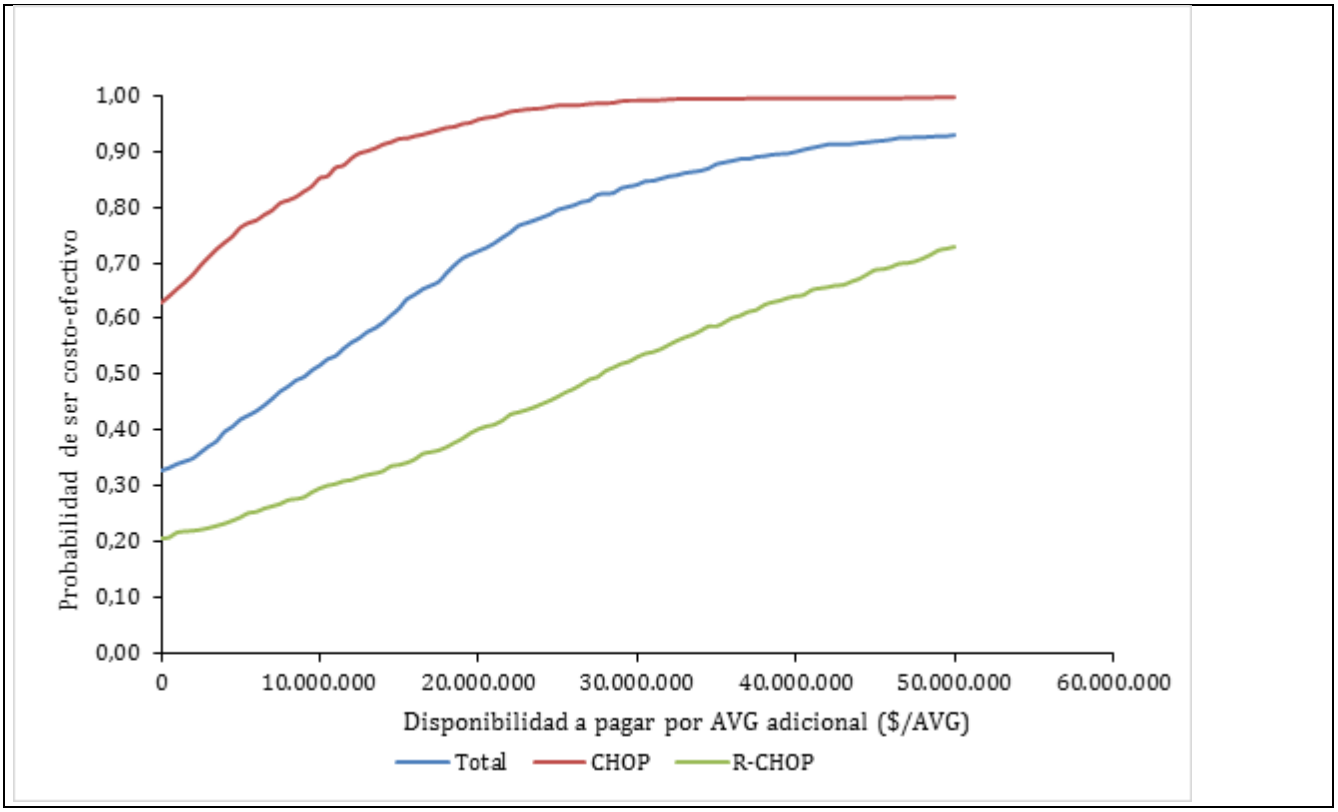
Dom: Dominado

Los análisis de sensibilidad univariados se muestran en el Anexo 14, donde se observa que los resultados observados para el caso base son robustos, indicando que el rituximab es una alterativa costo-efectiva para Colombia, independientemente del antecedente de rituximab.

En la Figura 8-3 se muestra la curva de aceptabilidad, donde se aprecia que para el umbral de tres veces el PIB per cápita el rituximab sería costo-efectivo en más del 60% de las simulaciones, para cada

una de las poblaciones definidas por el antecedente de rituximab e incluso sería del 100% en la población sin antecedente de rituximab.

Figura 8-3. Curva de aceptabilidad resultados descontados



8.2.4. Evaluación económica de la terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular después de una primera línea de tratamiento con rituximab más quimioterapia

A continuación se muestra la metodología y resultados del estudio de evaluación económica.

8.2.4.1. Población.

La población objeto de la evaluación son los hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular quienes hayan recibido una primera línea de tratamiento de un régimen que incluya rituximab más quimioterapia.

8.2.4.2. Perspectiva de la evaluación.

La perspectiva del sistema de salud (tercer pagador) fue usada en la evaluación.

8.2.4.3. Horizonte temporal.

La expectativa de vida de la población colombiana fue usada como horizonte temporal. Debido a que el linfoma folicular es una condición crónica, se requiere usar un horizonte lo suficientemente largo que permita considerar todos los costos y resultados en salud relevantes para esta evaluación.

8.2.4.4. Intervenciones.

Rituximab 375 mg/m^2 cada dos meses por dos años.

8.2.4.5. Definición del comparador.

El no tratamiento (observación) fue usado como comparador.

8.2.4.6. Datos clínicos.

Los datos de eficacia y seguridad se obtuvieron de la revisión sistemática de la literatura realizada para la GPC de Linfoma no Hodgkin cuyos métodos se pueden consultar en el documento de la GPC. De la revisión realizada se identificó un estudio, que corresponde a un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la terapia de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular que hayan recibido una primera línea de un régimen que incluía rituximab más quimioterapia(153). De este estudio se

extrajo la información de eficacia y seguridad. En la Tabla 8-10 se muestran los datos usados en el análisis.

Tabla 8-10. Datos clínicos usados en el análisis

Variable	Base	Mínimo	Máximo	Distribución	Parámetros	Fuente
Edad de ingreso	56	27	80	LogNormal	(μ=LogNormal ; sd=4)	Salles G. 2011
Parámetro de escala distribución Weibull SLE	0,017	0,011	0,007	Uniforme	(a=Uniforme ; b=0,01)	Salles G. 2011
Parámetro de forma distribución Weibull SLE	1,119	1,057	0,995	Uniforme	(a=Uniforme ; b=1,06)	Salles G. 2011
Parámetro de escala distribución Weibull SG	0	0	0	Uniforme	(a=Uniforme ; b=0)	Salles G. 2011
Parámetro de forma distribución Weibull SG	0,673	0,573	0,473	Uniforme	(a=Uniforme ; b=0,57)	Salles G. 2011
HR para supervivencia libre de progresión en pacientes con quimioterapia de inducción	0,55	0,44	0,68	LogNormal	(μ=LogNormal ; sd=-0,6)	Salles G. 2011
HR para supervivencia global pacientes con quimioterapia de inducción	0,87	0,51	1,47	LogNormal	(μ=LogNormal ; sd=-0,18)	Salles G. 2011
Riesgo neutropenia	0,01	0	0,01	Beta	(α=Beta ; β=15)	Salles G. 2011
Riesgo neutropenia febril	0,004	0	0,004	Beta	(α=Beta ; β=15)	Salles G. 2011
Riesgo de infección	0,01	0	0,01	Beta	(α=Beta ; β=15)	Salles G. 2011
Riesgo neutropenia	0,036	0,007	0,036	Beta	(α=Beta ; β=23)	Salles G. 2011
Riesgo neutropenia febril	0,002	0	0,002	Beta	(α=Beta ; β=15)	Salles G. 2011
Riesgo de infección	0,044	0,012	0,044	Beta	(α=Beta ; β=28)	Salles G. 2011

8.2.4.7. Estimación costos.

La metodología de los costos fue descrita anteriormente. En el Anexo 14 se muestra el detalle de los casos tipo construidos y en la Tabla 8-11 se muestran los costos incluidos en el análisis.

Tabla 8-11. Costos usados en el análisis

Variable	Base	Mínimo	Máximo	Distribución	Parámetros	Fuente
Costo tratamiento ciclo rituximab	$4.288.682	$4.214.446	$4.761.377	Uniforme	(a=Uniforme ; b=4214445,78)	Estimado
Costo tratamiento recaída	$259.163.147	$204.587.020	$259.205.690	Uniforme	(a=Uniforme ; b=204587020,36)	Estimado
Costo seguimiento mensual	$187.321	$144.093	$541.767	Uniforme	(a=Uniforme ; b=144093,33)	Estimado
Costo neutropenia	$4.591.080	$3.672.864	$5.509.296	LogNormal	(μ=LogNormal ; sd=15,33)	GPC Ca Colon
Costo neutropenia febril	$10.041.466	$7.879.351	$12.203.581	LogNormal	(μ=LogNormal ; sd=16,12)	GPC Ca Próstata
Costo infección	$993.140	$695.198	$10.041.466	LogNormal	(μ=LogNormal ; sd=12,85)	GPC Ca Próstata, Pichon-Riviere A 2013

8.2.4.8. Medidas de resultados en salud.

El estudio de Salles G. y et al.(153), muestra que la terapia de mantenimiento con rituximab disminuye el riesgo de muerte, sin embargo, no es estadísticamente significativa esta reducción, razón por la cual para el presente estudio se usaron dos medidas de resultado en salud: los años de vida libres de progresión (AVGLP) y los años de vida ganados (AVG).

Los AVG se calculan como los años de vida que quedan de acuerdo a la expectativa de vida en el punto en que la muerte es evitada. Por ejemplo una intervención que evite una muerte a los 45 años y con una expectativa de vida de 27 años adicionales (se espera que una persona a la edad de 45 años viva hasta 72 años) los AVG serían igual a 27 años.

AVG = Expectativa de vida – edad a la que la muerte es evitada

Los AVLP corresponden al tiempo desde el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte lo que ocurra primero.

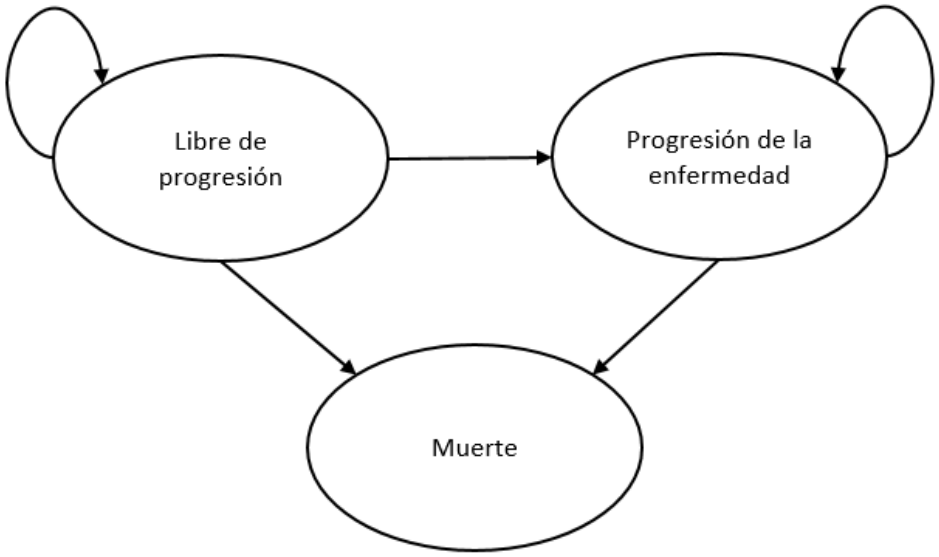
8.2.4.9. Descuento.

Se aplicaron tasas de descuento para los costos y los resultados en salud. Una tasa de 3,5% será usada de acuerdo a lo recomendado en el manual para el desarrollo de evaluaciones económicas en el marco de la Guías de Práctica Clínica(209). En los análisis de sensibilidad se evaluarán tasas de 0% y 12%.

8.2.4.10. Modelación.

Se construyó un modelo, que corresponde a un proceso de Markov de tres estados (libre de progresión, progresión y muerte) similar a los modelos usados en evaluaciones económicas de rituximab en mantenimiento(215,216,218,220,221). El estado libre de progresión correspondío al estado en tratamiento activo con rituximab sin presentar progresión de la enfermedad y el estado progresión correspondío al estado después de la progresión de la enfermedad. La estructura del modelo se muestra en la Figura 8-4.

Figura 8-4. Modelo de Markov usado en el análisis



Las probabilidades de transición se estimaron a partir de las funciones de supervivencia libre de enfermedad y global reportadas en el estudio de Sallaes G. y et al.(153). Se parametrizaron dos funciones de supervivencia, exponencial y Weibull, para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, seleccionando la que produjo el menor error cuadrático medio y no rechazó la

hipótesis nula de igualdad de distribuciones de la prueba de Kolmogorov Smirnov. El error cuadrático medio se estimó como:

ECM = (Valor observado – valor estimado) ^2/ número de observaciones

La función de supervivencia tipo Weibull fue seleccionada, los parámetros de ésta se estimaron como se muestra a continuación:

Definimos la función de supervivencia libre de progresión o global como:

$$S(t) = e^{(-\lambda t)^{\Gamma}}$$

A través de transformaciones monótonas se obtiene

$$\ln\big(-\ln\big(S(t)\big)\big) = \Gamma ln\lambda + \Gamma \ln(t)$$

Que corresponde a la ecuación de una línea recta de la forma:

$$\mathrm{y} = \mathrm{c} + \mathrm{m} * \ln(\mathrm{t})$$

Donde

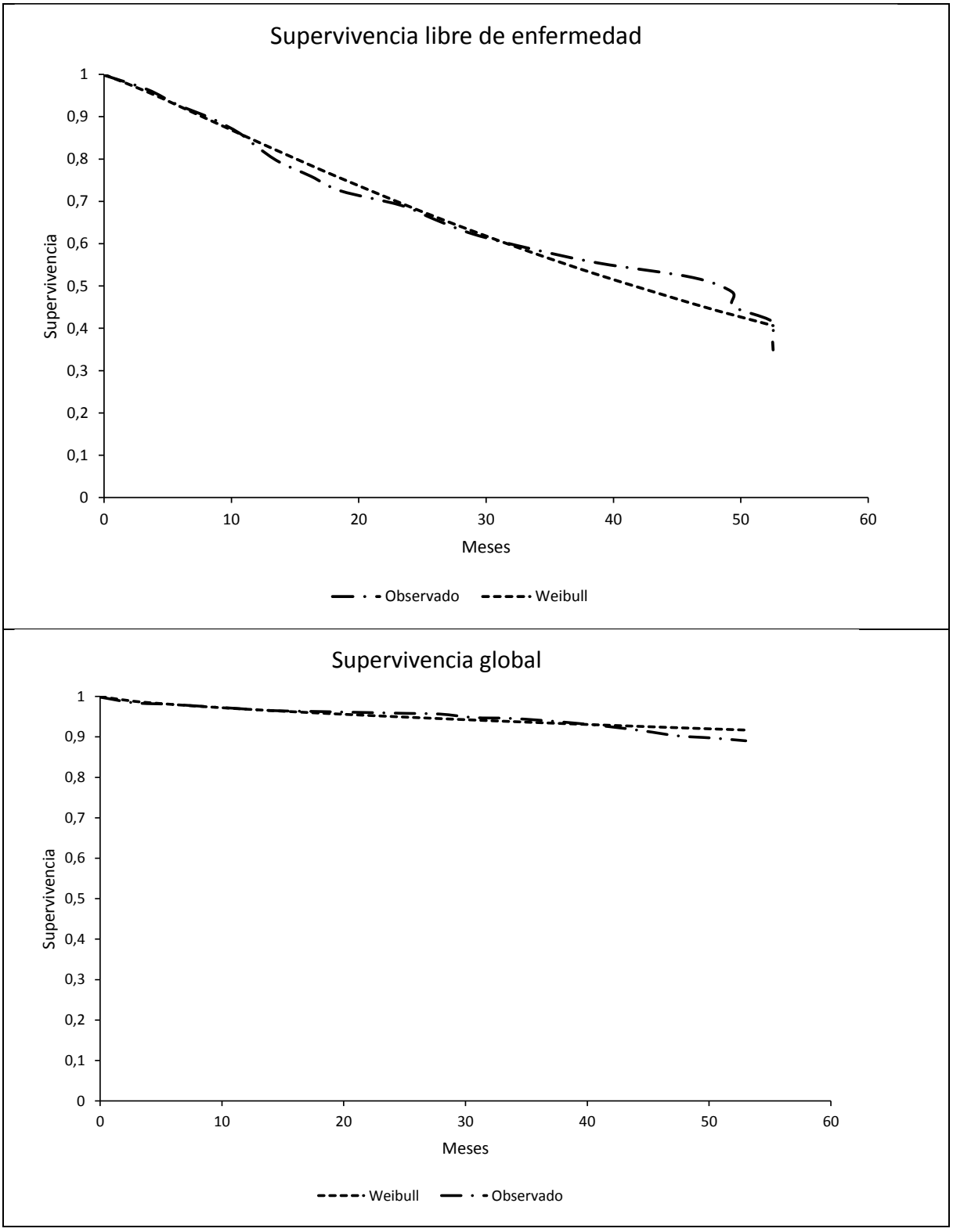
$m = \Gamma$, parámetro de forma de la función weibull
$\lambda = e^{(c/\Gamma)}$, parámetro de escala de la función weibull
S (t) corresponde a la supervivencia reportada en el estudio de van Oers MH y et al.(223).

Los parámetros de forma y escala estimados son mostrados en la Tabla 8-10.
Las probabilidades mensuales de progresión y muerte se calcularon como:

$$P_C = 1 - \frac{e^{-1(t\left(\frac{\lambda}{12}\right))^{\Gamma}}}{e^{-1(t_{-1}\left(\frac{\lambda}{12}\right))^{\Gamma}}}$$

En la Figura 8-5 se muestra las supervivencias libre de enfermedad y global estimadas y simuladas.

Figura 8-5. Supervivencia libre de enfermedad y global observadas y estimadas



Se simulo una cohorte de pacientes que ingresaron al modelo a la edad de 56 años en el estado libre de progresión. Una vez dentro del modelo se asignaron probabilidades mensuales de progresión o muerte por la enfermedad u otras causas. Las probabilidades de progresión a estados más avanzados dependían del tipo del tipo de tratamiento (rituximab u observación) y las probabilidades de muerte dependían de la edad y del estado progresión, siendo mayor en aquellos pacientes que progresan en comparación con los que no. El modelo se corrió en ciclos mensuales hasta que el paciente muriera por la enfermedad o por otras causas lo que ocurriera primero. No se realizó corrección de mitad de ciclo, debido a que el ciclo usado fue corto. El programa Excel fue usado para la construcción del modelo.

8.2.4.10.1. Supuestos

- No se incluyen en el modelo segundas líneas de tratamiento.
- No se cambia de tratamiento por eventos adversos.
- Se dan los tratamientos en evaluación hasta que el paciente progrese o muera lo que ocurra primero.
- La adherencia a los tratamientos farmacológicos es la misma.

8.2.4.11. Análisis.

8.2.4.11.1. Umbrales

Siguiendo la recomendación de la OMS se considera que una intervención es muy costo-efectiva si el costo por AVAD evitado es menor que el PIB, costo-efectiva si está entre 2 a 3 veces el PIB y es no costo-efectiva si es mayor a tres veces el PIB(230). El PIB-per cápita para Colombia en el 2013 fue de $15.008.793.

8.2.4.11.2. Razones de costo-efectividad incremental.

La relación de entre los costos y resultados de una intervención en comparación con otra, se conoce como la razón de costo-efectividad incremental (RCEI), ésta es la razón entre la diferencia de costos sobre la diferencia de efectividad. El resultado obtenido con la RCEI, indica el costo adicional por unidad de efectividad adicional.

$$CEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

CA= costo de la intervención A
CB= costo de la intervención B

EA= efectividad de la intervención A
EB= efectividad de la intervención B

Las razones de costo-efectividad incremental fueron calculadas.

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efecto de las intervenciones y supuestos del modelo. Se realizaron análisis probabilísticos estimando curvas de aceptabilidad.

8.2.4.12. Resultados

En las Tablas 8-12 y 8-13 se muestran los resultados de costo-efectividad usando como medida de resultado en salud los AVG y los AVGLP respectivamente. Se puede observar que el costo por AVLP fue de $14.394.280,41 y de $68.335.478,53 por AVG, costo para este último que es superior al umbral establecido por tres veces el PIB per-cápita, indicando por lo tanto que el rituximab no sería una alternativa costo-efectiva para el país.

Tabla 8-12. Resultados costo-efectividad usando como medida de resultado los AVG

Estrategia	Costo ($)	∆C ($)	Efectos (AVG)	∆E (AVG)	RCEI ($/AVG)
Observación	$256.815.674	$0	16,62	0,00	
Mantenimiento rituximab	$284.029.764	$27.214.090	17,02	0,40	$68.335.479

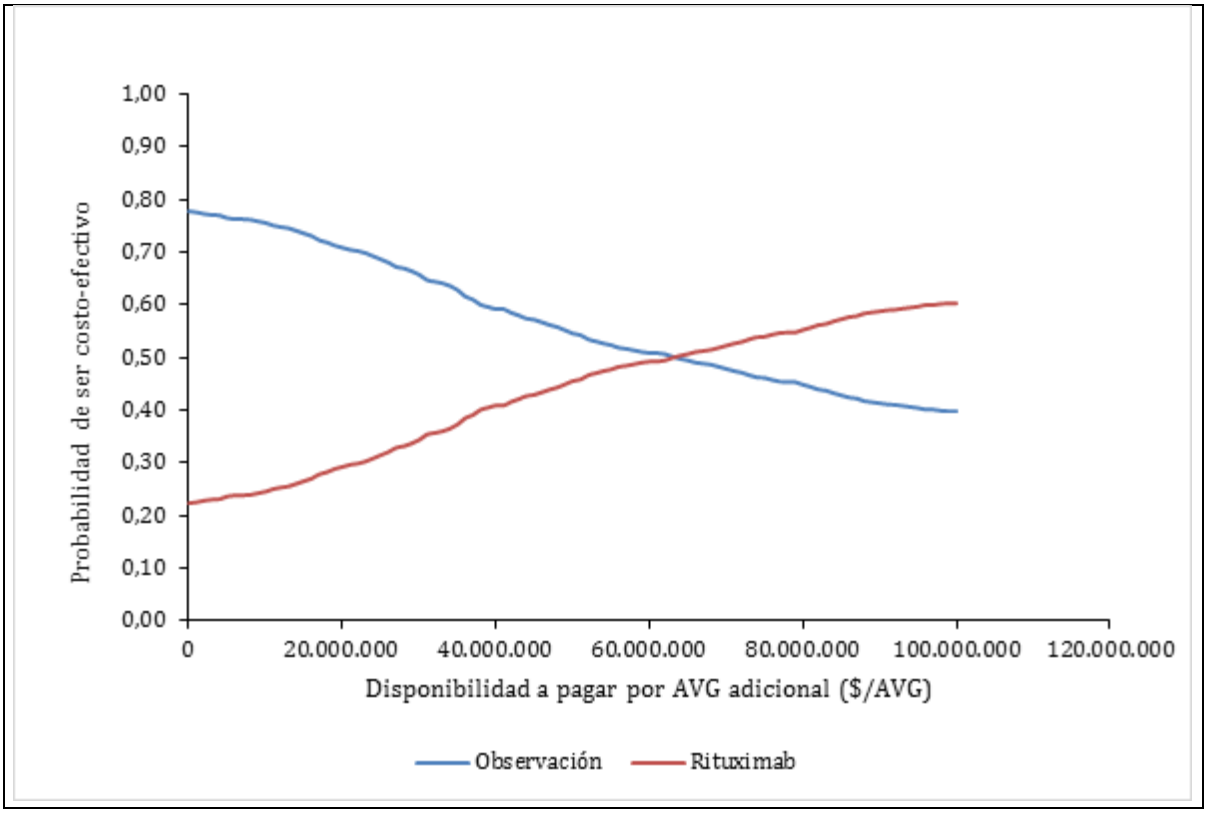
Tabla 8-13. Resultados costo-efectividad usando como medida de resultado los AVGLP

Estrategia	Costo ($)	∆C ($)	Efectos (AVGLP)	∆E (AVGLP)	RCEI ($/AVGLP)
Observación	$256.815.674	$0	3,69	0,00	
Mantenimiento rituximab	$284.029.764	$27.214.090	5,58	1,89	$14.394.280

Los análisis se sensibilidad determinísticos se muestran en el Anexo 14, donde se observa que para el umbral de tres veces el PIB-per cápita el rituximab sería costo-efectivo para Colombia, cuando no se aplica descuento en los costos y resultados en salud, y se toma el límite inferior de los HR para la supervivencia libre de enfermedad y global, para el resto de variables analizadas el costo por año de vida ganado adicional está por encima del umbral anteriormente mencionado.

En la Figura 8-6 se muestra la curva de aceptabilidad, donde se aprecia que el rituximab sería costo-efectivo para umbrales de disposición a pagar por año de vida adicional ganado superiores a los $65.000.000 de pesos, por debajo de este umbral la alternativa a seleccionar es el manejo expectante.

Figura 8-6. Curva de aceptabilidad resultados con descuento



8.2.5. Discusión

El estudio realizado muestra los resultados de costo-efectividad para la terapia de mantenimiento con rituximab, en dos poblaciones de pacientes con linfoma folicular. La primera evaluación fue en pacientes con linfoma folicular en recaída o resistente, en donde la terapia de mantenimiento resulta costo-efectiva para el país independientemente del antecedente de rituximab en la quimioterapia de inducción. En la población de pacientes que recibieron una primera línea de rituximab + quimioterapia la terapia de mantenimiento no resulto costo-efectiva usando como umbral tres veces el PIB per-cápita de Colombia. Sin embargo, para este mismo umbral la terapia de mantenimiento resulta costo-efectiva si se toma como medida de resultado en salud los AVGLP, medida de resultado intermedia en salud que está relacionada con la supervivencia global.

Se identificaron varias evaluaciones económicas que muestran resultados comparables a los encontrados en los pacientes con linfoma folicular en recaída o resisitente. El estudio de Deconinck E. y et al. (216) encontró que la terapia de mantenimiento con rituximab fue costo-efectiva en pacientes con linfoma folicular en recaída o con enfermedad refractaria en donde el costo por AVG fue de €7612.

El estudio de Hayslip JW. Y et al. (217) realizado en EEUU para la misma población, encuentra que la terapia de mantenimiento con rituximab ofrece un beneficio clínico a un costo razonable para el sistema de salud norteamericano. Los estudios de Kasteng F y et al., el grupo de farmacoeconomía y Soni E. y et al (215,220,221) muestran que la terapia de mantenimiento con rituximab es más efectiva que la observación y que el costo por los benéficos obtenidos en términos de AVG y AVAC, son razonables.

En los pacientes que responden a una primera línea de tratamiento con rituximab más quimioterapia, se encontraron dos estudios de evaluación económica que evalúan la terapia de mantenimiento en esta población. El estudio de Hornberger J. y et al.(219) encontró que el costo por AVG fue de US$38.545, similar al encontrado en este estudio que fue de $68.335.478, este estudio concluye que la terapia de mantenimiento con rituximab es una alternativa rentable desde la perspectiva del financiador de EEUU. El estudio de Castro A. y et al.(214) realizado en España, encuentra que el costo por AVG fue de € 5.663, inferior al encontrado en nuestro estudio, y por lo tanto concluye que la terapia con rituximab resulto costo-efectiva en España.

Una de las debilidades del estudio fue basar las medidas de resultados en salud en dos estudios(153,223), uno para cada evaluación, que correspondieron a ensayos clínicos aleatorizados de etiqueta abierta. Sin embargo, en la búsqueda sistemática de literatura realizada de estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de la terapia de mantenimiento, solo se encontraron estas dos investigaciones con sus actualizaciones. No obstante, para evaluar la incertidumbre que puede existir en los resultados en salud, se realizaron extensos análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos encontrando que los resultados fueron robustos, generando seguridad sobre los mismos para la toma de decisiones alrededor de esta terapia.

Otra debilidad del estudio fue no usar los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de resultado en salud. En primer lugar en el país no se tienen pesos de estados de salud para el cálculo de los AVAC. En segundo lugar usar los estimados para la población latina, lo cual implicaba aplicar el instrumento EQ 5D a enfermos de Colombia, o realizar una revisión sistemática de la literatura como lo recomienda el IETS, no estaba en el alcance del presente trabajo. No obstante, se usó una medida final de resultado en salud como son los AVG, que en ausencia de AVAC, resultan ser una medida adecuada de resultado en salud para este tipo de análisis.

El estudio tiene información relevante para los tomadores de decisiones, mostrando que la terapia de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular puede ser una alternativa costo-efectiva para el país, especialmente en los pacientes en recaída o con enfermedad refractaria.

8.2.6. Conclusión

La terapia de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular puede ser una alternativa costo-efectiva para Colombia, especialmente en aquellos pacientes en recaída o con enfermedad refractaria.

9. Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of tumorsof Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008. 323-334 p.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994 Sep;84(5):1361–92.
4. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1998 Jul;9(7):717–20.
5. Ko YH, Kim CW, Park CS, Jang HK, Lee SS, Kim SH, et al. REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. Revised European-American ly. Cancer. 1998 Aug;83(4):806–12.
6. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004 Sep;104(5):1258–65.
7. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005 Feb;105(4):1417–23.
8. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol. 2012 Jun;87(6):604–9.
9. Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. Cancer. 2008 Aug;113(4):791–8.
10. Velders GA, Kluin-Nelemans JC, De Boer CJ, Hermans J, Noordijk EM, Schuuring E, et al. Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. J Clin Oncol. 1996 Apr;14(4):1269–74.
11. Chandran R, Gardiner SK, Simon M, Spurgeon SE. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992-2007. Leuk Lymphoma. 2012 Aug;53(8):1488–93.
12. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. Blood. 2014 Aug;124(8):1288–95.
13. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Feb;85(2):216–37.
14. Marri PR, Ansell SM. Progress in the initial management of Hodgkin's Lymphoma. Transfus Apher Sci. 2013 Aug;49(1):12–8.
15. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. N Engl J Med. 2011;365(3):203–12.
16. Böll B, Görgen H, Fuchs M, Pluetschow A, Eich HT, Bargetzi MJ, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. J Clin Oncol. 2013 Apr;31(12):1522–9.
17. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, et al. Randomized comparison

of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. J Clin Oncol. 2009 Nov;27(32):5390–6.

18. 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;31(6):684–91.
19. MdSyP S, Colciencias BC. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión Marzo de 2014. EdSPdlUd Guía Metod para la Elabor Guías Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sist Gen Segur Soc en Salud Colomb Versión Marzo 2014. 2014;
20. Chuang SS, Lin CN, Li CY. Malignant lymphoma in southern Taiwan according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. Cancer. 2000 Oct;89(7):1586–92.
21. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127(12):2893–917.
22. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissu. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues Fourth edition ed Lyon. France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
23. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993 Sep;329(14):987–94.
24. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. J Clin Oncol. 2005 Aug;23(22):5027–33.
25. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano J V, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2008 Oct;26(28):4579–86.
26. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: r. Blood. 2005 Dec;106(12):3725–32.
27. Hiddemann W, Dreyling M, Stahel RA. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2005;16 Suppl 1:i56-7.
28. Herold M, Dolken G, Fiedler F, Franke A, Freund M, Helbig W, et al. Randomized phase III study for the treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mantle cell lymphoma: chemotherapy versus chemotherapy plus rituximab. Ann Hematol. 2003 Feb;82(2):77–9.
29. Herold M, Haas A, Srock S, Neser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol. 2007 May;25(15):1986–92.
30. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2005 Nov;23(33):8447–52.
31. Marcus R, Hagenbeek A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol Suppl. 2007 Jan;(67):5–14.
32. Montoto S, Moreno C, Domingo-Domenech E, Estany C, Oriol A, Altes A, et al. High clinical and

molecular response rates with fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in previously untreated patients with advanced stage follicular lymphoma. Haematologica. 2008 Feb;93(2):207–14.
33. Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, Chase E, Coltman C, Miller TP, et al. Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. J Clin Oncol. 1993 Apr;11(4):644–51.
34. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, Barcos M, Bloomfield CD, Nissen NI, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol. 2003 Jan;21(1):5–15.
35. Luminari S, Federico M. The role of anthracyclines in follicular lymphomas. Leuk Lymphoma. 2006 Nov;47(11):2267–8.
36. Hainsworth JD, Litchy S, Morrissey LH, Andrews MB, Grimaldi M, McCarty M, et al. Rituximab plus short-duration chemotherapy as first-line treatment for follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial of the minnie pearl cancer research network. J Clin Oncol. 2005 Mar;23(7):1500–6.
37. Bermudez et al. Frontline Therapy with Low Risk Chemotherapy (R-CVP/R-CHOP) in Follicular B-Cell Lymphoma Recently Diagnosed. Clinical Experience in Two Centers of Bogota, Colombia. In: ASH Annual Meeting. p. 4893.
38. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2011 Jan;377(9759):42–51.
39. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. Nat Rev Cancer. 2007 Oct;7(10):750–62.
40. Andersen NS, Jensen MK, de Nully Brown P, Geisler CH. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients: incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. Eur J Cancer. 2002 Feb;38(3):401–8.
41. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008 Jan;111(2):558–65.
42. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutierrez G, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2008 Jan;19(1):135–41.
43. Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Bea S, et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. Cancer. 2007 Jun;109(12):2473–80.
44. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wormann B, Duhrsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results o. J Clin Oncol. 2005 Mar;23(9):1984–92.
45. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood. 2008 Oct;112(7):2687–93.
46. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Raty R, Andersen NS, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):355–62.
47. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, Hartig K, Weaver P, Rodriguez MA, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-

high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2010 Jul;150(2):200–8.
48. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemeister FB, Pro B, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol. 2005 Oct;23(28):7013–23.
49. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012 Aug;367(6):520–31.
50. McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2012 Sep;
51. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol. 2013 Dec;88(12):1082–8.
52. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. Blood. 1998 Sep;92(6):1927–32.
53. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell . Blood. 2004 Nov;104(10):3064–71.
54. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006 Oct;24(30):4867–74.
55. Smith SM. Targeting mTOR in mantle cell lymphoma: current and future directions. Best Pract Res Clin Haematol. 2012 Jun;25(2):175–83.
56. Dreyling M, Hiddemann W. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr. 2009;542–51.
57. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. Clin Lymphoma Myeloma. 2009 Jun;9(3):206–16.
58. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. Nat Rev Cancer. 2009 Jan;9(1):15–27.
59. Engert A, Plütschow A, Ph D, Eich HT, Lohri A, Dörken B, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2010;363:640–52.
60. 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;28(27):4199–206.
61. Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Liberati AM, Specchia G, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin´s Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. 2011;203–12.
62. Diehl V, Franklin J, Ph D, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. 2003;2386–95.
63. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la Salud en el Mundo. 2003;209.
64. Kusminsky G, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Hodgkin lymphoma burden in Central and South America. Cancer Epidemiol. 2016;44:S158–67.
65. Brouwers, Melissa. Browman, GP. Burgers J. EL INSTRUMENTO AGREE II. Instrumento para la evaluación de Guías de práctica clínica. 2009. p. 56.
66. Scottish Intercolliegiate Guiedlines Network. Sign 50. A guide developer´s handbook. 2011.
67. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr;336(7650):924–6.

68. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008 May;336(7653):1106–10.
69. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri S a. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Aug;87(2):146–71.
70. Martelli M, Ferreri AJM, Johnson P. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2008 Dec;68(3):256–63.
71. Pantanowitz L, Carbone A, Dolcetti R. Microenvironment and HIV-related lymphomagenesis. Semin Cancer Biol. 2015;34:52–7.
72. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. Blood. 2012 Apr;119(14):3245–55.
73. Levine AM, Noy A, Lee JY, Tam W, Ramos JC, Henry DH, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. J Clin Oncol. 2013 Jan;31(1):58–64.
74. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007 Mar;109(5):1857–61.
75. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood. 2014 Feb;123(6):837–42.
76. Uherova P, Ross CW, Schnitzer B, Singleton TP, Finn WG. The clinical significance of CD10 antigen expression in diffuse large B-cell lymphoma. Am J Clin Pathol. 2001;115(4):582–8.
77. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Neoplasia. 2004;103(1):275–82.
78. Aukema SM, Siebert R, Schuuring E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma E-J, et al. Double-hit B-cell lymphomas. Blood. 2011 Feb;117(8):2319–31.
79. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: A GELA/LYSA study. Blood. 2015;126(22):2466–74.
80. Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, Smith LM, Slack GW, Tan KL, et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. Br J Haematol. 2014;165(3):382–91.
81. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol. 2014 Jun;(June).
82. Carbone P, Kaplan H. Report of the Committee on Hodgkin`s Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971;31(11):1860–1.
83. 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 Aug;32(27):3059–68.
84. Yang S, Yu Y, Jun-Min L, Jian-Qing M, Qiu-Sheng C, Yu C, et al. Reassessment of the prognostic factors of international prognostic index (IPI) in the patients with diffuse large B-cell lymphoma in an era of R-CHOP in Chinese population. Ann Hematol. 2009;88(9):863–9.
85. Project T international N-HLPF. A predictive model for Aggresive Non-Hodgkin s lymphoma. N Engl J Med. 1993;329(14):987–94.
86. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002 Jan;346(4):235–42.

87. Coiffier B, Thieblemont C, Neste E Van Den, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98 . 5 trial , the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients : a study by the Groupe d ' Etudes des Lymphomes de l ' Adulte. Blood. 2010;116(12):1–8.
88. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010 Sep;116(12):2040–5.
89. Habermann TM, Weller E a, Morrison V a, Gascoyne RD, Cassileth P a, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006 Jul;24(19):3121–7.
90. Avilés A, Nambo MJ, Castañeda C, Cleto S, Neri N, Murillo E, et al. Rituximab and escalated chemotherapy in elderly patients with aggressive diffuse large-cell lymphoma: a controlled clinical trial. Cancer Biother Radiopharm. 2007 Apr;22(2):194–9.
91. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008 Feb;9(2):105–16.
92. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):525–33.
93. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). Lancet Oncol. 2012 Dec;13(12):1250–9.
94. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2011 Oct;12(11):1013–22.
95. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Nov;378(9806):1858–67.
96. Cunningham D, Hawkes E a, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet. 2013 May;381(9880):1817–26.
97. Ketterer N, Coiffier B, Thieblemont C, Fermé C, Brière J, Casasnovas O, et al. Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-1B). Ann Oncol. 2013 Apr;24(4):1032–7.
98. Feugier P, Van Hoof a, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2005 Jun;23(18):4117–26.
99. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008 Mar;9(2):105–16.

100. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1995;333:1540–5.
101. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011 Jan;2011:498–505.
102. Colosia A, Njue A, Trask PC, Olivares R, Khan S, Abbe A, et al. Clinical Efficacy and Safety in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Literature Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014 Oct;14(5):343–355.e6.
103. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010 Sep;28(27):4184–90.
104. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J, de Jesús Nambo M. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Apr;10(2):125–8.
105. Aribi M, Mesli N, Remla N, Sari B, Taleb A, Touhami H. Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients : A prospective randomized trial in Algeria Introduction. 2010;(1):23–8.
106. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, Buccisano F, Piciocchi A, Aloe-Spiriti MA, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional . J Clin Oncol. 2013 Jul;31(21):2671–7.
107. Oliansky DM, Czuczman M, Fisher RI, Irwin FD, Lazarus HM, Omel J, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Jan;17(1):20–47.e30.
108. Strehl J, Glasmacher A, Djulbegovic B, Mayr C. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. Haemophilia. 2003;88:1304–15.
109. Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza C a, Gisselbrecht C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2007 Jun;33(4):338–46.
110. Olivieri a, Santini G, Patti C, Chisesi T, De Souza C, Rubagotti a, et al. Upfront high-dose sequential therapy (HDS) versus VACOP-B with or without HDS in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: long-term results by the NHLCSG. Ann Oncol. 2005 Dec;16(12):1941–8.
111. Haioun C, Mounier N, Emile JF, Ranta D, Coiffier B, Tilly H, et al. Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. Ann Oncol. 2009 Dec;20(12):1985–92.
112. Bodet-Milin C, Eugene T, Gastinne T, Frampas E, Le Gouill S, Kraeber-Bodere F. FDG-PET in Follicular Lymphoma Management. J Oncol. 2012;2012:370272.
113. Dupuis J, Itti E, Rahmouni a, Hemery F, Gisselbrecht C, Lin C, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. Ann Oncol. 2009 Mar;20(3):503–7.
114. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244.
115. Avivi I, Zilberlicht A, Dann EJ, Leiba R, Faibish T, Rowe JM, et al. Strikingly high false positivity

of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. Am J Hematol. 2013 May;88(5):400–5.
116. Fruchart C, Reman O, Le Stang N, Musafiri D, Cheze S, Macro M, et al. Prognostic value of early 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in aggressive lymphoma: a prospective comparative study. Leuk Lymphoma. 2006 Dec;47(12):2547–57.
117. González-Barca E, Canales M, Cortés M, Vidal MJ, Salar A, Oriol A, et al. Predictive value of interim ^{18}F-FDG-PET/CT for event-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma homogenously treated in a phase II trial with six cycles of R-CHOP-14 plus pegfilgrastim as first-line treatment. Nucl Med Commun. 2013 Oct;34(10):946–52.
118. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1036–47.
119. Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma : a randomised phase 2 trial. 2009;374.
120. Colombat P, Lemevel A, Bertrand P, Delwail V, Rachieru P, Brion A, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. Bone Marrow Transplant. 2006 Sep;38(6):417–20.
121. Montemurro M, Kiefer T, Schüler F, Al-Ali HK, Wolf H-H, Herbst R, et al. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkol. Ann Oncol. 2007 Apr;18(4):665–71.
122. Martelli M, Ferreri AJM, Johnson P. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2008 Dec;68(3):256–63.
123. Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, Nakaseko C, Arima H, Shimada K, et al. Prognostic significance of pleural or pericardial effusion, and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study in Japan. Haematologica. 2014 Sep;
124. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, Brusamolino E, Cabras MG, Chiappella A, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. Clin Lymphoma Myeloma. 2009 Oct;9(5):381–5.
125. Hamlin PA, Sloan M, Cancer K, Cornell W, College M, York N. Evolving Treatment Paradigms for Primary Mediastinal Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2014;32(17):1751–3.
126. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Apr;368(15):1408–16.
127. Avilés a, García EL, Fernández R, Gonzalez JL, Neri N, Díaz-Maqueo JC. Combined therapy in the treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma: conventional versus escalated chemotherapy. Ann Hematol. 2002 Jul;81(7):368–73.
128. Rieger M, Osterborg a, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. Ann Oncol. 2011 Mar;22(3):664–70.
129. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. J Natl Cancer Inst. 2000 Aug;92(15):1240–51.
130. Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. Hum Pathol. 2002 Jan;33(1):7–20.
131. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on non-Hodgkin's

lymphoma. Cancer. 1997 Dec;80(12):2311–20.
132. Goodlad JR, MacPherson S, Jackson R, Batstone P, White J. Extranodal follicular lymphoma: a clinicopathological and genetic analysis of 15 cases arising at non-cutaneous extranodal sites. Histopathology. 2004 Mar;44(3):268–76.
133. Sarkozy C, Baseggio L, Feugier P, Callet-Bauchu E, Karlin L, Seymour JF, et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. Br J Haematol. 2014 Mar;164(5):659–67.
134. Shia J, Teruya-Feldstein J, Pan D, Hegde A, Klimstra DS, Chaganti RSK, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases. Am J Surg Pathol. 2002 Feb;26(2):216–24.
135. Mann RB, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. Hematol Oncol. 1983;1(2):187–92.
136. Metter GE, Nathwani BN, Burke JS, Winberg CD, Mann RB, Barcos M, et al. Morphological subclassification of follicular lymphoma: variability of diagnoses among hematopathologists, a collaborative study between the Repository Center and Pathology Panel for Lymphoma Clinical Studies. J Clin Oncol. 1985 Jan;3(1):25–38.
137. Nathwani BN, Metter GE, Miller TP, Burke JS, Mann RB, Barcos M, et al. What should be the morphologic criteria for the subdivision of follicular lymphomas? Blood. 1986 Oct;68(4):837–45.
138. Mayson E, Saverimuttu J, Cartwright K. CD5-positive follicular lymphoma: prognostic significance of this aberrant marker? Intern Med J. 2014 Apr;44(4):417–22.
139. Cancer NTCCA and A. Chapter 4: Biopsy techniques and tissue handling. In: Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma The. 2005.
140. Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. Blood. 2007 Jun;109(11):4617–26.
141. Hopper KD, Diehl LF, Lesar M, Barnes M, Granger E, Baumann J. Hodgkin disease: clinical utility of CT in initial staging and treatment. Radiology. 1988 Oct;169(1):17–22.
142. Abou-Nassar KE, Vanderplas A, Friedberg JW, Abel GA, Niland J, Rodriguez MA, et al. Patterns of use of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for initial staging of grade 1-2 follicular lymphoma and its impact on initial treatment strategy in the National Comprehensive Cancer Network Non-Hodgkin Lymphoma Outcomes databa. Leuk Lymphoma. 2013 Oct;54(10):2155–62.
143. Seymour JF, Trotman J, Hofman MS. Evaluating the place of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scanning in primary staging and beyond in patients with follicular lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013 Oct;54(10):2093–5.
144. Scott AM, Gunawardana DH, Wong J, Kirkwood I, Hicks RJ, Ho Shon I, et al. Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Mar;36(3):347–53.
145. Campbell JK, Matthews JP, Seymour JF, Wolf MM, Juneja SK. Optimum trephine length in the assessment of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2003 Feb;14(2):273–6.
146. Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. Blood. 2001 Jan;97(1):101–6.
147. Colombat P, Brousse N, Salles G, Morschhauser F, Brice P, Soubeyran P, et al. Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor-burden follicular lymphoma: survival analyses with 7-year follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2012 Sep;23(9):2380–5.
148. Ardeshna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular

lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Apr;15(4):424–35.
149. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013 Apr;381(9873):1203–10.
150. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014 May;123(19):2944–52.
151. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):1110–7.
152. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VTJ. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. Semin Hematol. 1988 Apr;25(2 Suppl 2):11–6.
153. Salles G, Seymour JF, Offner F, L??pez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9759):42–51.
154. Martinelli G, Schmitz S-FH, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol. 2010 Oct;28(29):4480–4.
155. Ghielmini M, Schmitz S-FH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood. 2004 Jun;103(12):4416–23.
156. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock H-P, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular. Blood. 2006 Dec;108(13):4003–8.
157. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. J Clin Oncol. 2009 Apr;27(10):1607–14.
158. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol. 2013 May;31(13):1624–30.
159. Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, Scheliga A, Mayer J, Offner F, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naive or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2011 Aug;12(8):773–84.
160. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood. 2006 Nov;108(10):3295–301.
161. Zinzani PL, Khuageva NK, Wang H, Garicochea B, Walewski J, Van Hoof A, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab in patients with high-risk, relapsed, rituximab-naive or rituximab-sensitive follicular lymphoma: subgroup analysis of a randomized phase 3 trial. J

Hematol Oncol. 2012 Oct;5:67.
162. Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Jul;17(7):1051–7.
163. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. Cochrane database Syst Rev. 2012 Jan;1:CD007678.
164. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Dec;37(12):2307–14.
165. Lopci E, Zanoni L, Chiti A, Fonti C, Santi I, Zinzani PL, et al. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 May;39(5):864–71.
166. Adam P, Schiefer A-I, Prill S, Henopp T, Quintanilla-Martinez L, Bosmuller H-C, et al. Incidence of preclinical manifestations of mantle cell lymphoma and mantle cell lymphoma in situ in reactive lymphoid tissues. Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc. 2012 Dec;25(12):1629–36.
167. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, Fayad LE, Rodriguez M a, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. Cancer. 2003 Feb;97(3):586–91.
168. Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. Blood. 2009 Aug;114(8):1469–76.
169. Bernard M, Gressin R, Lefrere F, Drenou B, Branger B, Caulet-Maugendre S, et al. Blastic variant of mantle cell lymphoma: a rare but highly aggressive subtype. Leukemia. 2001 Nov;15(11):1785–91.
170. Weisenburger DD, Vose JM, Greiner TC, Lynch JC, Chan WC, Bierman PJ, et al. Mantle cell lymphoma. A clinicopathologic study of 68 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. Am J Hematol. 2000 Jul;64(3):190–6.
171. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet (London, England). 2013 Apr;381(9873):1203–10.
172. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European . Blood. 2005 Apr;105(7):2677–84.
173. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(23):3822–9.
174. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2015;373(26):2499–511.
175. Concepts C, Armitage JO. Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. 2010;
176. Borchmann P, Eichenauer D a., Engert A. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. Nat Rev Clin Oncol. 2012;9(8):450–9.
177. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. Lancet (London, England). 2012 Sep;380(9844):836–47.
178. Rosenberg SA, Kaplan HS. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. Cancer Res. 1966 Jun;26(6):1225–31.
179. Seam P, Juweid ME, Cheson BD, Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET

scans in patients with lymphoma Review in translational hematology The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. 2010;110(10):3507–16.
180. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted 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 Dec;30(36):4508–14.
181. Herbst C, Rehan F, 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;(2).
182. Engert A, Plütschow A, Ph D, Eich HT, Lohri A, Dörken B, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. 2010;
183. Aviles A, Delgado S. A prospective clinical trial comparing chemotherapy, radiotherapy and combined therapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease with bulky disease. Clin Lab Haem. 1998;20:95–9.
184. 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;104(12):3483–90.
185. Bauer K, Skoetz N, Monsef 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 (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2011;(8).
186. 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;29(32):4227–33.
187. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, Broglia C, Vitolo U, Stelitano C, et al. ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. J Clin Oncol. 2005 Dec;23(36):9198–207.
188. Evens AM, Hong F, Gordon LI, Richard I, Bartlett NL, Connors JM, et al. The Efficacy and Tolerability of ABVD and Stanford V in Older Hodgkin Lymphoma Patients: A Comprehensive Analysis from the North. Br J Haematol. 2014;161(1):76–86.
189. Aymerich M, Sánchez E. Del conocimiento científico de la investigación clínica a la cabecera del enfermo: las guías de práctica clínica y su implementación. Gac Sanit. 2004;18(4):326–34.
190. Network SIG. SIGN 50: A guideline developers' handbook. SIGN Publ. 2001;50.
191. Gagliardi AR, Brouwers MC, Palda VA, Lemieux-Charles L, Grimshaw JM. How can we improve guideline use? A conceptual framework of implementability. Implement Sci [Internet]. 2011;6(1):26. Available from: http://download.springer.com/static/pdf/903/art%253A10.1186%252F1748-5908-6-26.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fimplementationscience.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1748-5908-6-26&token2=exp=1486335638~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F903%2Fart%25253A10.1186%2525
192. Constantino-Casas P, Viniegra-Osorio A, Medécigo-Micete C, Torres-Arreola L del P, Valenzuela-Flores A. El potencial de las guías de práctica clínica para mejorar la calidad de la atención. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2009;47(1):103–8.
193. Carrasquilla G, Pulido A, Mieth K, Muñoz O, Hozz A, Guerrero R. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Minist Salud y Protección Soc. 2014;
194. Orellana Yañez A, Paravic Klijn T. Enfermería basada en evidencia: barreras y estrategias para

su implementación. Cienc y enfermería. 2007;13(1):17–24.
195. Pardo R, Mosquera P. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Bogotá Inst Investig Clínicas, Univ Nac Colomb. 2010;
196. Kashyap N, Dixon J, Michel G, Brandt C, Shiffman RN. GuideLine implementability appraisal v. 2.0. Yale Cent Med Informatics, New Haven, CT. 2011;
197. Katz D a. Barriers between guidelines and improved patient care: an analysis of AHCPR's Unstable Angina Clinical Practice Guideline. Agency for Health Care Policy and Research. Health Serv Res [Internet]. 1999;34(1 Pt 2):377–89. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1089008&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
198. Grupo de trabajo sobre Implementación. Implementación de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud: manual metodológico. 2010;
199. Lethaby A, Wells S, Furness S, Strid J, Arroll B, Milne R. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Auckland, New Zeal New Zeal Guidel Group, Eff Pract Inst Univ Auckl. 2001;
200. Belizan M, Meier A, Althabe F, Codazzi A, Colomar M, Buekens P, et al. Facilitators and barriers to adoption of evidence-based perinatal care in Latin American hospitals: a qualitative study. Health Educ Res [Internet]. 2007;22(6):839–53. Available from: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/her/22/6/10.1093/her/cym012/2/cym012.pdf?Expires=1486681011&Signature=VJQRHP7z0carG119DGPnPH-lypSSnsiAoYHG5PrN~6XILlt5SVn~fbfLrpxdGKHbpD7NJoDUlV7mNFHO1-fiWhFMCCaab2LNTSwgSIE5-DkQ-zIVRzCwT
201. Cranney M, Barton S, Walley T. Addressing barriers to change: an RCT of practice-based education to improve the management of hypertension in the elderly. Br J Gen Pr [Internet]. 1999;49(444):522–6. Available from: http://bjgp.org/content/bjgp/49/444/522.full.pdf
202. Cranney M, Warren E, Barton S, Gardner K, Walley T. Why do GPs not implement evidence-based guidelines? A descriptive study. Fam Pract. 2001;18(4):359–63.
203. Francke AL, Smit MC, de Veer AJE, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. BMC Med Inform Decis Mak [Internet]. 2008;8(1):38. Available from: http://download.springer.com/static/pdf/942/art%253A10.1186%252F1472-6947-8-38.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fbmcmedinformdecismak.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1472-6947-8-38&token2=exp=1486335733~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F942%2Fart%25253A10.1186%25252
204. Gutiérrez JFG, Toledo RB. Guías de práctica clínica en Internet. Atención primaria. 2001;28(1):74–9.
205. Prior M, Guerin M, Grimmer-Somers K. The effectiveness of clinical guideline implementation strategies–a synthesis of systematic review findings. J Eval Clin Pract [Internet]. 2008;14(5):888–97. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2753.2008.01014.x/abstract
206. Solberg LI. Guideline implementation: what the literature doesn't tell us. Jt Comm J Qual Improv [Internet]. 2000;26(9):525–37. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1070324100260446
207. Doumit G, Gattellari M, Grimshaw J, O'brien M. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1).
208. Hutchinson A, McIntosh A, Cox S, Gilbert C. Towards efficient guidelines: how to monitor guideline use in primary care. Health Technol Assess. 2002;7(18):iii, 1-97.
209. Parody E, Guerrero R, Guevara C. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica. Bogotá D.C.; 2014. 127 p.

210. Ferrero S, Dreyling M. The current therapeutic scenario for relapsed mantle cell lymphoma. Curr Opin Oncol [Internet]. 2013;25(5):452–62. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872784
211. Rueda Domínguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino L, Gumá I Padró J, Quero Blanco C, Gómez Codina J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. Clin Transl Oncol [Internet]. 2015;17(12):1005–13. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4689754&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
212. Czuczman MS. Controversies in follicular lymphoma: "who, what, when, where, and why?" (not necessarily in that order!). Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;303–10.
213. Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, Chiou C-F, Henning JM, Wade SW, et al. Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES. J Manag Care Pharm. 2003;9(1):53–61.
214. Castro Gomez AJ, Lopez-Guillermo A, Rueda Dominguez A, Salar A, Varela Moreno C, Rubio-Terres C. [Cost-effectiveness analysis of maintenance therapy with rituximab in patients with follicular lymphoma responding to induction therapy at the first line]. Rev Esp Salud Publica [Internet]. 2012/09/20. 2012;86(2):163–76. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272012000200005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
215. Farmacoeconomía. G de. Análisis farmacoeconómico de rituximab en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con linfoma folicular. Farm Hosp [Internet]. 2008;32(1):25–34. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113063430872806X
216. Deconinck E, Miadi-Fargier H, Pen CL, Brice P. Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma: long-term economic evaluation. Pharmacoeconomics. 2009/12/18. 2010;28(1):35–46.
217. Hayslip JW, Simpson KN. Cost-effectiveness of extended adjuvant rituximab for US patients aged 65-70 years with follicular lymphoma in second remission. Clin Lymphoma Myeloma [Internet]. 2008/07/25. 2008;8(3):166–70. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155791901170227X
218. Hinojosa R, Gómez R, Battilana C. Análisis de Costo Efectividad del uso deRituximab (MabtheraTM) como terapia de mantenimiento en el Linfoma No Hodgkin indolente. Diagnóstico [Internet]. 2008;47(3). Available from: http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2008/jul-set/129-131.html
219. Hornberger J, Chien R, Friedmann M, Han L, Shewade A, Satram-Hoang S, et al. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance therapy in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma after responding to first-line rituximab plus chemotherapy. Leuk Lymphoma [Internet]. 2012/05/18. 2012;53(12):2371–7. Available from: http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10428194.2012.694429
220. Kasteng F, Erlanson M, Hagberg H, Kimby E, Relander T, Lundkvist J. Cost-effectiveness of maintenance rituximab treatment after second line therapy in patients with follicular lymphoma in Sweden. Acta Oncol [Internet]. 2008/07/09. 2008;47(6):1029–36. Available from: http://informahealthcare.com/doi/pdfplus/10.1080/02841860802120028
221. Soini EJ, Martikainen JA, Nousiainen T. Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma with or without rituximab: cost-effectiveness and value of information based on a 5-year follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2010/12/08. 2011;22(5):1189–97. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082160/pdf/mdq582.pdf
222. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized

phase 3 intergroup trial. Blood [Internet]. 2006/07/29. 2006;108(10):3295–301. Available from: http://www.bloodjournal.org/content/108/10/3295.long?sso-checked=true

223. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol [Internet]. 2010/05/05. 2010;28(17):2853–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903319/pdf/zlj2853.pdf
224. Ministerio de Salud y Protección Social, COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata – Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Bogotá,Colombia; 2013.
225. Ministerio de Salud y Protección Social, COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, el diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnostico de cáncer de colon y recto – Sistema de Seguridad Social. Bogotá,Colombia; 2013.
226. Pichon-Riviere A, Bardach A, Alcaraz A, Caporale J, Augustovski F, Peña Torres E, et al. Carga de Enfermedad atribuible al Tabaquismo en Colombia. [Internet]. Vol. 9. Buenos Aires, Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2013. Available from: http://www.iecs.org.ar
227. Drumond M, O'brien B, Stoddart G, Torrance G. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Madrid: Ediciones Diaz de Santos; 2001.
228. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
229. Parody RG-CG-E. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica.
230. World Health Organization, T Tan-Torres Edejer, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.

10. Anexos

10.1. Anexo 1. Conflicto de Intereses

10.1.1. Herramienta 2. Código y formato para la declaración de conflicto de Interés

Código para la Declaración de Intereses

Las actividades que pueden constituir conflictos de intereses son aquellas circunstancias en las que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar afectado por otro interés secundario, sea un beneficio financiero, de prestigio, promoción personal o profesional. Los conflictos serán determinados por la evaluación de la declaración de sus intereses.

Recuerde que por **INDUSTRIA DE LA SALUD** se consideran, además de la industria farmacéutica o de producción de tecnologías para el cuidado de la salud, los servicios de medicina prepagada, EPS, IPS, o entidades gubernamentales relacionadas con la toma de decisiones de salud entre otros; por ejemplo: el ejercicio de la profesión tratando usuarios adscritos a empresas de medicina prepagada, ser accionista o empleado de instituciones (IPS, facultades de medicina, centros de investigación) que pertenezcan en forma parcial o total a actores de la industria de la salud (por ejemplo a EPS, empresas de medicina preparada o aseguradoras, etc.), ser director de una revista científica que recibe pauta publicitaria de la industria, coordinar actividades académicas en una institución de salud que recibe apoyo económico de la industria para dichas actividades, ser accionista de una IPS que presta servicios en el área de estudio de la GPC, ser miembro de una institución académica que recibe apoyo de la industria farmacéutica u otro miembro de la industria de la salud, etc. Adicionalmente tenga en cuenta que el trabajo activo en la investigación, promoción o utilización de pruebas, intervenciones, dispositivos u otras tecnologías relacionados o no con el tema de la guía en desarrollo también son considerados intereses potencialmente conflictivos con el interés primario de la GPC.

Tipos de conflicto de intereses

Se considerará **específico** un interés (de cualquiera de los tipos que se describen a continuación) relacionado de manera directa con las tecnologías o productos en evaluación dentro de la GPC. Un interés **inespecífico** es aquel que no se relaciona de manera directa con las tecnologías o productos en evaluación dentro de la GPC, pero que puede estar relacionado de manera indirecta por interacciones con el productor, comercializador, usuarios, etc., de dichos productos.

A. Interés económico personal

Involucra el pago de alguna remuneración personal por actividades desarrolladas dentro o para la industria de la salud, por ejemplo:

- Consultorías o trabajos para la industria de la salud que impliquen el pago regular u ocasional en efectivo o en especie.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo tiene control directo.
- Tener acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Financiación de formación por la industria

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el individuo no tiene control. En estos casos, puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el individuo no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

B. Interés económico no personal

Involucra el beneficio o pago que favorece a un departamento u organización en la cual el individuo tiene responsabilidad directiva, sin que éste lo reciba personalmente; por ejemplo:

- Cualquier pago o apoyo por parte de la industria de la salud que beneficie a la organización:
    - Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable.
    - Pagos o patrocinios a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.
    - La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría a miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.
    - Contratos, donaciones o financiaciones para proyectos o actividades del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.
    -

C. Interés no económico personal

En relación con el tópico en consideración puede incluir lo siguiente, entre otros:

- Una opinión clara por parte del firmante, que se deriva como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de costo-efectividad, de la intervención o producto en evaluación.

- Pronunciamientos públicos previos del firmante, en los cuales haya expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión. Esto se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.
- Riesgo de que las opiniones acerca del producto afecten la reputación del firmante.
-

D. Interés económico personal de un familiar

Se refiere al interés personal de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho, hijos sobre los que el declarante tenga responsabilidad legal) y se deriva del pago al familiar del firmante; por ejemplo:

- Cualquier consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 24 meses a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo (familiar del firmante) tiene control directo.
- Acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales el familiar tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 24 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el familiar del firmante no tiene control. En estos casos puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el familiar no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

10.1.2. Formato para la declaración de intereses

Tenga en cuenta que esta declaración de intereses debe abarcar el periodo entre: Este periodo debe abarcar 2 años, por ejemplo entre Diciembre de 2008 y Diciembre de 2012.

En caso de que tenga dudas sobre la pertinencia de la declaración de algún interés personal o no personal, consulte la situación con el líder de la GPC; en caso de que la duda no pueda ser resuelta o involucre al líder, consulte con el comité independiente de calificación de intereses.

Por favor complete las siguientes tablas:

Yo,_____, declaro que he leído y comprendo el Código de Declaración Intereses. En el siguiente documento declaro los siguientes intereses con la industria de la salud y aquellas situaciones que podrían afectar mis actuaciones en el proceso al que he sido invitado a participar:

A. Intereses económicos personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas (inscripciones, becas de viaje, u otros) por parte de la industria de la salud)					
Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud					
Recibí apoyo y financiación para investigación por parte de la industria de la salud					
Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación					
He sido o estoy empleado como consultor para una compañía de salud					
He sido o soy accionista o tengo intereses económicos en una compañía farmacéutica o en cualquiera relacionada a la salud o tecnología sanitaria					

Tengo activos o bienes en la industria de salud, sobre los cuales no tengo el control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión)					
Tengo derecho a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

B. Intereses económicos no personales	**Si**	**No**	**Describa la actividad**	**Quién financió**	**Fecha y duración de la actividad**
Tengo responsabilidad directiva de un departamento u organización que recibe pago u otro beneficio de la industria de la salud que me favorece sin que yo lo reciba personalmente. Ejemplo, el departamento u organización recibe : • Financiación de formación por la industria de la salud. • Cualquier pago o apoyo de la industria de la salud que beneficie a la organización: • Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable. • Patrocinio a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable. • La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría de miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable. • Contratos, donaciones o financiaciones para proyectos o actividades para el departamento u organización. • Otros:					

C. Intereses no económicos personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GAI, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica					
He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia *.					
Existe el riesgo de que mis opiniones acerca de las intervenciones en evaluación afecten mi reputación*.					
Otros:					

*Comentarios referentes a las recomendaciones derivadas de las Guías de atención Integral que se están desarrollando.

D. Intereses económicos personales de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho)	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Mi familiar ha realizado un consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 12 meses a la firma de la declaración de intereses.					
Mi familiar tiene inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual él tiene control directo.					
Mi familiar tiene acciones u otros beneficios de la industria de la salud por ser propietario o tiene responsabilidad legal sobre bienes de terceros.					
Mi familiar ha tenido patrocinio de viajes dados por la industria de la salud más allá de los costos razonables de hospedaje, pasajes, comida para asistir a reuniones, conferencias etc. En los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de intereses.					

Mi familiar tiene activos o bienes dentro de la industria de la salud, sobre los cuales no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión).					
Mi familiar tiene derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

Modificado de: Pontificia Universidad Javeriana (2012). Evaluación crítica y Recomendaciones de los Grupos Desarrolladores de Guías de la Pontifica Universidad Javeriana a la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá

NOMBRES Y APELLIDOS: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDAD: _____

FIRMA: _____

FECHA: _____

10.1.3. Herramienta 3. Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre conformación del GDG

Parte 1. Análisis de intereses al interior del GDG
Guía: Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años.

Nombre	Presencia de interés(es)		Tipo de interés(es) declarados Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía							
	No	Si		Participa	Limitación parcial	Exclusión	Acuerdo entre el GDG sobre la decisión		Presentación a Comité independiente		Aspectos en los que estará limitado
							Si	No	Si	No	
Marian Jaime	X			X							
Edgar Hernández	X			X							
Yhonny Cárdenas	X			X							
Luis Antonio Salazar		X	Económico personal no específico		X		X			X	**Tratamiento de linfoma**
Yolima Méndez		X	Económico personal no específico	X			X			X	
María Paola Spirko	X			X							

Carlos Bermúdez	**X**			**X**							
Martha Díaz	**X**			**X**							
Leonardo Enciso		**X**	Económico personal no específico		**X**		**X**			**X**	
Sebastián Alcalá	**X**			**X**							
Juan Combariza	**X**			**X**							
Diana Rivera	**X**			**X**							
Marcos Arango	**X**			**X**							
Mario Arenas		**X**	Económico personal no específico	**X**			**X**			**X**	
Rocío Orduz		**X**	Económico personal no específico		**X**		**X**			**X**	**Solo diagnóstico-Patología**
Sandra Huertas		**X**	Económico personal no específico		**X**						**Solo diagnóstico-Patología**
Alejandro Ospina	**X**			**X**			**X**			**X**	
Sandra Chinchilla	**X**			**X**							
Mónica Londoño	**X**										

10.2. Anexo 2. Definición de preguntas clínicas en estructura PICO

10.2.1. Preguntas generales y específicas con estructura PICO

10.2.1.1. Linfoma B Difuso de célula grande (LBDCG)

Puntos de buena práctica

Tópico 1. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma B difuso de células grandes.

Tópico 2. Procedimientos necesarios para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma B difuso de células grandes.

Tópico 3. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes.

Preguntas específicas

Pregunta 1. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes?

Estructura PICO: Pregunta 1. Tratamiento de primera línea en LBDCG

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes en estadio I	Rituximab Quimioterapia combinada Radioterapia de campo comprometido	Quimioterapia CHOP	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos

Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes en estadio avanzado	Quimioterapia + Rituximab	Quimioterapia CHOP	

Pregunta 2. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?

Estructura PICO: Pregunta 2. Tratamiento de pacientes con LBDCG refractarios o en recaída

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento	Quimioterapia +/- Rituximab Tras	Quimioterapia Cuidado de soporte	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Supervivencia libre de evento Colecta de células progenitoras Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos

Pregunta 3. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes?

Estructura PICO: Pregunta 3. Trasplante autólogo en LBDCG

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes	**Trasplante autólogo**	**No trasplante**	**Supervivencia global** **Supervivencia libre de evento** **Supervivencia libre de enfermedad** **Eventos adversos** **Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)**

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad del PET-SCAN versus TAC para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en individuos mayores de 18 años con linfoma B difuso de células grandes?

Estructura PICO: Pregunta 4. PET/CT contra TAC en LBDCG

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes	**PET**	**TAC cuello, tórax, abdomen y pelvis**	**Características operativas de las pruebas (Sensibilidad, Especificidad, VPP,VPN)** **LR positivo, LR negativo)**

Pregunta 5. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Sistema Nervioso Central?

Estructura PICO: Pregunta 5. Tratamiento del LBDCG Primario del SNC

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes	Trasplante autólogo	No trasplante	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Supervivencia libre de enfermedad Eventos adversos Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)

Pregunta 6. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de evento en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Mediastino?

Estructura PICO: Pregunta 6. Tratamiento del LBDCG primario mediastinal

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes primario del sistema nervioso	OTROS ESQUEMAS +/- RADIOTERAPIA	HD-METOTREXATE	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Supervivencia libre de enfermedad Eventos adversos Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)

10.2.1.2. Linfoma folicular

Puntos de buena práctica

Tópico 4. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de Linfoma Folicular (LF).

Tópico 5. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular

Tópico 6. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular

Preguntas específicas

Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral?

Estructura PICO: Pregunta 7. Tratamiento de pacientes con LF y baja carga tumoral

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular con baja carga tumoral	Rituximab	Observación	- Supervivencia global - Supervivencia libre de recaída - Tasa de recaída - Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos - Eventos adversos

Pregunta 8. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?

Estructura PICO: Pregunta 8. Tratamiento de primera línea en LF

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Pregunta 5A Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular en Estadio I	1. Quimioterapia 2. Rituximab 3. Observación	Radioterapia de campo comprometido	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos
Pregunta 5B Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular en Estadio II, III y IV	1. Rituximab + quimioterapia	Quimioterapia o Radioterapia de campo comprometido	

Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de mantenimiento mas efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?

Estructura PICO: Pregunta 9. Mantenimiento en Linfoma Folicular

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en	Mantenimiento	Observación	- Supervivencia global - Supervivencia libre de Recaída Supervivencia libre de eventos - Eventos adversos

Pregunta 10. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?

Estructura PICO: Pregunta 10. Tratamiento de rescate en Linfoma Folicular

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída	Monoterapia: Rituximab Rituximab + Quimioterapia Radioimmunoterapia (tositumomab o ibritumomab)	Esquemas basados en Fludarabina + rituximab	- Supervivencia global - Supervivencia libre de - recaída - Tasa de remisión - completa - Tasa de recaída - Supervivencia global de - acuerdo a factores - pronósticos - Eventos adversos

Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea, en pacientes con Linfoma Folicular?

Estructura PICO: Pregunta 11. Trasplante en Linfoma Folicular

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Folicular	Trasplante autólogo MO	Quimioterapia	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Eventos adversos
	Trasplante alogénico MO	Quimioterapia	

Pregunta 12. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del PET/SCAN frente a la TAC para la valoración final de la respuesta luego de tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular?

Estructura PICO: Pregunta 12. PET/CT contra TAC en linfoma folicular

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular postratamiento de primera línea	PET	TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.	Sensibilidad Especificidad Exactitud diagnóstica Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos

10.2.1.3. Linfoma del Manto

Puntos de buena práctica

Tópico 7. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma de células del manto

Tópico 8. Procedimientos requeridos para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma de células del manto

Tópico 9. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de células del manto

Preguntas específicas

Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?

Estructura PICO: Pregunta 13. Tratamiento de primera línea en Linfoma del Manto

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 60 años con diagnóstico de linfoma de células del manto por grupo de edad	Quimioterapia	RCHOP	Superviviencia global Superviviencia libre de recaida Tasa de remisión completa Tasa de recaída Superviviencia global de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos

Pregunta 14. ¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?

Estructura PICO: Pregunta 14. Mantenimiento en linfoma del manto

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial	Terapia de mantenimiento	No mantenimiento	
			Superviviencia global
			Superviviencia libre de recaida
			Tasa de recaída
			Superviviencia global de acuerdo a factores pronósticos
			Eventos adversos

Pregunta 15. ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto?

Estructura PICO: Pregunta 15. Trasplante autólogo en primera remisión en Linfoma del Manto

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto en primera remisión	Quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea	Quimioterapia	Superviviencia global Superviviencia libre de recaida Eventos adversos

Pregunta 16. ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?

Estructura PICO: Pregunta 16. Rescate en Linfoma del Manto

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída	Quimioterapia y Trasplante alogénico	Quimioterapia	Supervivencia global Supervivencia libre de recaída Tasa de remisión completa Tasa de recaída Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos Eventos adversos
	Quimioterapia y Radioinmunoterapia	Quimioterapia	

10.2.1.4. Linfoma Hodgkin

Puntos de buena práctica

Tópico 10. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma Hodgkin

Tópico 11. Procedimientos necesarios para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de Linfoma Hodgkin

Preguntas específicas

Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable?

Estructura PICO: Pregunta 17. Tratamiento estadio temprano favorable

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable	Quimioterapia ABVD + Radioterapia	Quimioterapia ABVD	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Eventos adversos

Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado?

Estructura PICO: Pregunta 18. Estadio temprano desfavorable y avanzado

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlaces
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado	Quimioterapia ABVD +/- Radioterapia (temprano desfavorable)	Quimioterapia BEACOPP +/- Radioterapia	Supervivencia global Supervivencia libre de evento Tasa de remisión completa Eventos adversos
	Quimioterapia ABVD (avanzado)	Quimioterapia BEACOPP o Stanford V	

10.3. Anexo 3. Identificación y clasificación desenlaces

10.3.1. Herramienta 5 Matriz de identificación y clasificación desenlaces de las preguntas clínicas

Graduación de desenlaces evaluados por los expertos clínicos

MATRIZ CLASIFICACION DE LOS DESENLACES								
LINFOMA FOLICULAR								
Pregunta	Descenlaces	CB	MP	SCH	WC	MPS	Consenso clasificacion del desenlace	Consenso clasificacion del desenlace importancia
1.¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma folicular?	Incidencia linfoma folicular	7	3	1	7	NC	4,50	IMPORTANTE NO CRITICO
2. Cuáles son los procedimientos requeridos para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma folicular?	Diagnóstico confirmatorio	9	9	9	7	NC	8,50	CRÍTICO
	Características operativas	9	8	9	8	NC	8,50	CRÍTICO
	LR positivo, LR negativo	9	8	7	6	NC	7,50	CRÍTICO
3. Cuáles son los procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma folicular?	Supervivencia global	6	4	9	7	NC	6,50	CRÍTICO
	Supervivencia libre de recaída	6	8	9	7	NC	7,50	CRÍTICO
	Tasa de remisión completa	6	6	9	7	NC	7,00	CRÍTICO
	Tasa de recaída	6	7	9	7	NC	7,25	CRÍTICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos.	6	4	Sin calificación	7	NC	5,67	IMPORTANTE NO CRITICO
4. Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para pacientes con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?	Tasa de remisión completa	9	7	9	8	NC	8,25	CRITICO
	Tasa de recaída	9	7	9	8	NC	8,25	CRÍTICO
	Supervivencia global	9	4	9	9	NC	7,75	CRÍTICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos	6	4	5	8	NC	5,75	IMPORTANTE NO CRITICO
	Supervivencia libre de recaída	8	8	8	8	NC	8,00	CRÍTICO
	Eventos adversos	6	8	6	7	NC	6,75	CRÍTICO
5. Cuál es el esquema de mantenimiento más efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?	Supervivencia global	9	4	9	9	NC	7,75	CRÍTICO
	Supervivencia libre de recaída	9	7	9	8	NC	8,25	CRÍTICO
	Tasa de recaída	9	6	9	8	NC	8,00	CRITICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos	5	4	5	8	NC	5,50	IMPORTANTE NO CRITICO
	Eventos adversos	5	8	6	7	NC	6,50	CRITICO
6. Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?	Supervivencia global	9	4	9	9	NC	7,75	CRITICO
	Supervivencia libre de recaída	9	7	9	8	NC	8,25	CRITICO
	Tasa de recaída	5	7	9	8	NC	7,25	CRITICO
	Tasa de remisión completa	8	7	9	8	NC	8,00	CRITICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos	5	4	5	8	NC	5,50	IMPORTANTE NO CRITICO
	Eventos adversos	7	8	6	7	NC	7,00	CRÍTICO
7. Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea en pacientes con linfoma folicular?	Supervivencia global	9	6	9	9	NC	8,25	CRÍTICO
	Supervivencia libre de enfermedad	9	8	9	8	NC	8,50	CRÍTICO
	Eventos adversos	9	9	5	7	NC	7,50	CRITICO

LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

Pregunta	Descenlaces	CB	MP	SCH	WC	MPS	Consenso clasificacion del desenlace escala	Consenso clasificacion del desenlace importancia
1. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma B difuso de células grandes?	Incidencia linfoma B difuso de células grandes	6	3	1	7	NC	4,25	IMPORTANTE NO CRITICO
2. ¿Cuáles son los procedimientos requeridos para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma B difuso de células grandes?	Diagnóstico confirmatorio	9	8	9	7	NC	8,25	CRITICO
	Características operativas	9	8	9	8	NC	8,50	CRÍTICO
	LR positivo, LR negativo	9	8	7	6	NC	7,50	CRÍTICO
	Rendimiento diagnostico de biopsia excisional vs biopsia por puncion fina	No	8	No	No	NC	8,00	CRÍTICO
3. ¿Cuáles son los procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma B difuso de células grandes?	Supervivencia global	6	8	9	9	NC	8,00	CRÍTICO
	Supervivencia libre de recaída	6	8	9	8	NC	7,75	CRÍTICO
	Tasa de remisión completa	6	8	9	9	NC	8,00	CRÍTICO
	Tasa de recaída	6	8	9	8	NC	7,75	CRÍTICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos.	6	9	5	8	NC	7,00	CRÍTICO
	Supervivencia global de acuerdo a estadio	No	8	No	No	NC	8,00	CRÍTICO
4. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para pacientes con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes?	Supervivencia global	9	8	9	9	NC	8,75	CRÍTICO
	Superviviencia libre de recaída	9	8	9	8	NC	8,50	CRÍTICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos	6	9	5	8	NC	7,00	CRÍTICO
	Superviviencia libre de evento	9	9	9	8	NC	8,75	CRÍTICO
	Tasa de recaída	8	8	9	8	NC	8,25	CRÍTICO
	Tasa de remisión completa	9	8	9	9	NC	8,75	CRITICO
	Eventos adversos	7	8	5	7	NC	6,75	CRITICO
	-Sobrevida Libre de evento	No	8	No	No	NC	8,00	CRITICO
	-Sobrevida libre de evento	No	9	No	No	NC	9,00	CRITICO
5. ¿Es segura y efectiva la terapia de mantenimiento posterior a remisión hematológica completa, comparada con no hacerla, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes?	Supervivencia global	8	8	9	9	NC	8,50	CRITICO
	Supervivencia libre de recaída	8	9	9	8	NC	8,50	CRITICO
	Supervivencia libre de evento	8	9	9	8	NC	8,50	CRITICO
	Tasa de recaída	8	8	9	8	NC	8,25	CRITICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos	5	8	5	8	NC	6,50	CRITICO
	Eventos adversos	5	7	5	7	NC	6,00	CRITICO
6. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?	Supervivencia global	9	8	9	9	NC	8,75	CRITICO
	Supervivencia libre de recaída	9	7	9	8	NC	8,25	CRITICO
	Supervivencia libre de evento	8	9	9	8	NC	8,50	CRITICO
	Tasa de recaída	9	8	9	8	NC	8,50	CRITICO
	Tasa de remisión completa	7	7	9	9	NC	8,00	CRITICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos	6	8	5	8	NC	6,75	CRITICO
	Eventos adversos	6	8	5	7	NC	6,50	CRITICO
	Colecta de células progenitoras	7	8	3	Sin calificación	NC	6,00	IMPORTANTE NO CRITICO
7. ¿Cuál es el esquema de acondicionamiento previo trasplante autólogo de médula ósea más efectivo y seguro, posterior a segunda remisión completa, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado con linfoma B difuso de células grandes?	Supervivencia global	9	9	9	9	NC	9,00	CRÍTICO
	Supervivencia libre de evento	9	9	9	8	NC	8,75	CRÍTICO
	Supervivencia libre de enfermedad	9	8	9	8	NC	8,50	CRÍTICO
	Eventos adversos	9	8	5	7	NC	7,25	CRITICO
	Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)	9	8	3	5	NC	6,25	IMPORTANTE NO CRITICO

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO								
Pregunta	Descenlaces	CB	MP	SCH	WC	MPS	Consenso clasificacion del	Consenso clasificacion del desenlace
1.¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma de células del manto?	Incidencia linfoma de células del manto?	6	Sin calificación	1	7	7	5,25	IMPORTANTE NO CRITICO
	Porcentaje de Compromiso del sistema nervioso central al diagnostico	No	5	No	No	No	5,00	IMPORTANTE NO CRITICO
2. Cuáles son los procedimientos requeridos para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma de células del manto?	Diagnóstico confirmatorio	9	8	9	7	9	8,40	CRITICO
	Características operativas	9	8	9	8	9	8,60	CRITICO
	LR positivo, LR negativo	9	8	7	6	9	7,80	CRITICO
	Rendimiento diagnostico de la biopsia excisional vs biopsia por puncion	No	8	No	No	No	8,00	CRITICO
3. Cuáles son los procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma de células del manto?	Supervivencia global	6	8	9	8	3	6,80	CRITICO
	Supervivencia libre de recaída	6	8	9	7	3	6,60	CRITICO
	Tasa de remisión completa	6	7	9	7	3	6,40	IMPORTANTE NO CRITICO
	Tasa de recaída	6	8	9	7	3	6,60	CRITICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos.	6	8	5	7	3	5,80	IMPORTANTE NO CRITICO
4. Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para pacientes con diagnóstico nuevo de linfoma de células del manto?	Tasa de remisión completa	9	8	9	9	9	8,80	CRITICO
	Tasa de recaída	9	8	9	8	9	8,60	CRITICO
	Supervivencia global	9	8	5	8	9	7,80	CRITICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos	6	9	9	8	9	8,20	CRITICO
	Supervivencia libre deevento	9	8	9	8	9	8,60	CRITICO
	Supervivencia libre de recaída	9	7	9	9	9	8,60	CRITICO
	Eventos adversos	6	8	5	7	8	6,80	CRITICO
	Sobrevida libre de falla	No	9	No	No	No	9,00	CRITICO
5. Es segura y efectiva la terapia de mantenimiento, comparada con no hacerla, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto con respuesta positiva al tratamiento inicial?	Supervivencia global	9	9	9	9	9	9,00	CRITICO
	Supervivencia libre de recaída	9	8	9	8	9	8,60	CRITICO
	Tasa de recaída	9	8	9	8	9	8,60	CRITICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos	6	9	5	8	9	7,40	CRITICO
	Eventos adversos	6	4	5	7	8	6,00	IMPORTANTE NO CRITICO
	-Tiempo a la Falla	No	9	No	No	No	9,00	CRITICO
	-Duracion en remision	No	9	No	No	No	9,00	CRITICO
6. Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión en individuos con linfoma de células del manto?	Supervivencia global	9	9	9	9	9	9,00	CRITICO
	Supervivencia libre de recaida	9	9	9	8	9	8,80	CRITICO
	Eventos adversos	9	8	5	7	8	7,40	CRITICO
7. Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?	Supervivencia global	9	9	9	9	9	9,00	CRITICO
	Supervivencia libre de recaida	9	8	9	8	9	8,60	CRITICO
	Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos	9	9	5	8	9	8,00	CRITICO
	Tasa de remisión completa	9	8	9	9	9	8,80	CRITICO
	Tasa de recaída	9	8	9	8	9	8,00	CRITICO
	Duración de la respuesta	No	8	No	No	No	No	CRITICO
	Eventos adversos	9	7	5	7	8	7,20	CRITICO

10.3.2. Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces.

En los últimos años, un aspecto que ha adquirido importancia para el desarrollo de estudios dirigidos a incrementar la calidad en la atención integral a pacientes con enfermedades como el cáncer, es la inclusión de su perspectiva sobre la experiencia de enfermedad y su percepción en relación con los procesos asistenciales(1,2,3). Es necesario considerar que los pacientes tienen conocimientos y comprensiones particulares de la enfermedad, de los procesos diagnósticos e intervenciones, estos puntos de vista deben ser incluidos al investigar sobre los cuidados en la salud (4).
Esto es pertinente en el marco de la construcción de guías de práctica clínica pues dicha elaboración implica la formulación de recomendaciones para apoyar la toma de decisiones en el cuidado de la salud de los pacientes(5) y en este contexto, una GPC que no incluya la perspectiva de los pacientes puede generar recomendaciones poco adecuadas(5,6); de forma opuesta, la inclusión podría disminuir la diferencia entre sus preferencias y la evidencia, favoreciendo recomendaciones con mayor aplicabilidad e impacto en el cuidado de la salud(5,7).
En general, se han identificado varios tópicos en los que debe tenerse en cuenta la perspectiva del paciente dado que su experiencia resulta definitiva, entre otros están: la percepción sobre los efectos positivos y negativos de los tratamientos, las preferencias sobre los mismos, las expectativas sobre la rehabilitación y el retorno a la vida cotidiana, incluso ciertas necesidades específicas como apoyo e información(8); aspectos que resultan adecuados en el contexto de este proyecto, al pretender caracterizar los desenlaces que son importantes desde la experiencia, necesidades y expectativas de los pacientes. De hecho, existen puntos críticos dentro de las fases de desarrollo de una Guía de Práctica Clínica en los que la incorporación de los valores y preferencias de los pacientes tienen una particular importancia dado el potencial de impacto en los contenidos y productos de una guía, uno de ellos está referidos a la identificación y graduación de desenlaces (5).

10.3.2.1. Objetivos

10.3.2.1.1. General

Conocer la perspectiva de pacientes con Linfoma No Hodgkin, en cuanto a los desenlaces que pueden presentarse en el proceso de enfermedad, en relación con la detección, tratamiento y seguimiento de su enfermedad, con el propósito de aportar en el desarrollo de la guía de atención integral en Colombia.

10.3.2.1.2. Específicos

- Identificar los desenlaces que definen los pacientes como importantes en relación con la detección, tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin.

- Establecer la calificación que los pacientes hacen de los desenlaces propuestos.
- Desarrollar la priorización de los desenlaces propuestos por los pacientes, derivada de la calificación que previamente hagan.
- Promover un espacio de participación con pacientes desde el que perciban que son reconocidos como actores en la toma de decisiones respecto de la atención en salud a pacientes con Linfoma No Hodgkin en Colombia.

10.3.2.2. Metodología

Se realizó un estudio de tipo cualitativo transversal, con un diseño no experimental y descriptivo (9). El muestreo fue intencional, se buscaron participantes a partir del constructo teórico tipo de patología (Linfoma No Hodgkin) (10,11); además, en la búsqueda se trató de considerar como presupuesto el muestreo teórico, de forma que fueron incluidos participantes con características que favorecían la consideración amplia de perfiles de pacientes(11). Así, los participantes seleccionados conformaron una muestra en la que estuvieron representados diferentes rangos de edad, sexo, nivel socioeconómico, tiempo de diagnóstico y momento del proceso de enfermedad.

Participaron 12 personas de las cuales, 10 presentaban como diagnóstico el de Linfoma No Hodgkin y 2 reportaron el diagnóstico de Linfoma Hodgkin, vale anotar que aunque la patología difería se tuvo en cuenta sus apreciaciaciones en coherencia con algunos aspectos que resultaban similares con el reporte de los pacientes con Linfoma No Hodgkin. Los pacientes tenían edades entre los 23 y 72 años; 6 eran mujeres y 6 hombres; con un tiempo de diagnóstico entre 4 meses y 9 años; todos pertenecientes a la Fundación Colombiana de Leucemia y Linfom. Cabe anotar que durante todo el estudio se tuvieron en cuenta las consideraciones éticas requeridas en la investigación con humanos; antes del desarrollo del grupo focal cada paciente firmó un consentimiento informado.

Como estrategias para la recolección de información se utilizó fundamentalmente el grupo focal, este tuvo una duración de 3 horas y media (realizado el 10 de diciembre de 2013); dicho mecanismo de obtención de información se considera pertinente en el abordaje cualitativo para temas de salud (12,13). Los grupos focales constituyen una estrategia para recoger un volumen importante de información a profundidad sobre un número reducido de tópicos, en un lapso corto de tiempo; se desarrollan a través de una discusión grupal sobre el tema de interés, bajo la moderación de una persona con experiencia en entrevista y manejo de grupos quien propone los tópicos que orientarán el trabajo (12,13,14); los grupos focales privilegian la visión colectiva sobre el problema (10).

La estrategia aquí descrita y utilizada coincide con las recomendaciones que sobre inclusión de perspectiva de pacientes en el desarrollo de GPC son expuestas en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano; de manera específica, en lo que respecta al momento de identificación y graduación de desenlaces se sugiere el uso de la consulta o de la participación; en este trabajo se acudió a la primera en su modalidad de consulta de las perspectivas de los pacientes utilizando métodos de investigación, al respecto es de anotar que según la experiencia de grupos

desarrolladores en el contexto nacional e internacional, uno de los métodos más empleados para la identificación de la perspectiva de los pacientes mediante investigaciones formales es el de grupos focales, asimismo las encuestas y los métodos de consenso, entre otros (5).

El procedimiento implicó la captación de los pacientes, el desarrollo de unos tópicos de indagación derivados de la revisión de literatura y de los desenlaces clínicos propuestos, estos permitieron guiar el grupo focal. De manera paralela al grupo y teniendo en cuenta los desenlaces propuestos por los clínicos y la información derivada desde la experiencia de enfermedad de los pacientes se realizó un listado de 21 desenlaces que fue presentado a los participantes en la parte final de la reunión; antes se les dio una breve explicación de lo que significa el concepto desenlace en el marco de desarrollo de la guía, posteriormente se entregó de manera escrita e individual el formado con el listado y la escala con el ánimo de calificar cada uno de los desenlaces, se usó una escala Likert de 1 a 9, la instrucción escrita fue: A continuación encuentra algunos desenlaces que pueden presentarse en relación con la detección, tratamiento y seguimiento. Frente a cada uno indique marcando con una X si ese resultado tiene importancia para usted, si es algo que le preocupe. Para calificar tenga en cuenta esta escala:

POCO IMPORTANTE 1----2----3----4----5----6----7----8----9 SUPREMAMENTE IMPORTANTE

Se utilizó una escala de 1 a 9 para coincidir con una de las metodologías complementarias recomendadas para la definición de la importancia de los mismos, la GRADE (5,15), en la cual, las variables de resultado se clasifican en una escala de 9 puntos según su importancia para pacientes y clínicos; esta escala se recomienda para clasificar la importancia de los desenlaces según se describe en la siguiente tabla:

Tabla 1. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Escala	Importancia
7-9	Desenlace crítico, es clave para la toma decisiones
4-6	Importante no crítico, no es clave en la toma de decisiones
1-3	No importante, se recomienda no incluirlo en la tabla de evaluación de resultados. No juega un papel en el proceso de elaboración de recomendaciones.

Fuente: GRADE Working Group 2008, citado por Carrasquilla et al. (5)

Con la información de la calificación que cada paciente realizó se sistematizó y analizó esta información obteniendo unos resultados preliminares, así se obtuvieron promedios de calificación para cada desenlace, estos fueron ordenados de mayor a menor y se les asignó el nivel de importancia según la descripción de la tabal 1, coherente con la metodología GRADE. Tras el análisis de toda la información se derivarán los resultados finales, las conclusiones y recomendaciones pertinentes.

10.3.2.3. Resultados

En respuesta al objetivo general de este proyecto, conocer la perspectiva de pacientes con Linfoma No Hodgkin en cuanto a los desenlaces que pueden presentarse en el proceso de enfermedad, en relación con la detección, tratamiento y seguimiento de su enfermedad. La metodología de consulta aquí aplicada permitió la identificación de los desenlaces que definen los pacientes como importantes en relación con la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias. Se derivaron entonces 22 desenlaces que se presentan numerados a continuación:

1. Que se identifiquen a los pacientes que tienen la enfermedad
2. Que se detecte pronto la enfermedad
3. Que los médicos generales reconozcan las señales de la enfermedad al principio
4. Capacidad de la prueba para identificar la enfermedad (determinar si es benigno o maligno)
5. Identificar el estadío de la enfermedad
6. Presencia de complicaciones de la enfermedad
7. Tiempo entre las primeras señales de enfermedad y el inicio de la quimioterapia
8. Vivir más tiempo
9. Estar libre de enfermedad
10. Lograr con el tratamiento más tiempo de vida sin enfermedad
11. Comprender y cumplir el tratamiento
12. Efectos adversos del tratamiento (seguridad - toxicidad)
13. Manejo/Control de síntomas y efectos adversos
14. Poder realizar actividades cotidianas durante el tratamiento
15. Tiempo de estancia hospitalaria
16. Que la enfermedad empeore durante el tratamiento o recién se termina el tratamiento
17. Calidad de vida
18. Nivel de Bienestar Psicológico
19. Retomar actividades cotidianas luego de terminar el tratamiento
20. Morir a causa de la enfermedad
21. Rehabilitación de los efectos de la enfermedad
22. Efectos del trasplante

La tabla 2 muestra la calificación realizada por cada paciente y el promedio obtenido, en una escala de 1 a 9, con el propósito de establecer la importancia percibida para cada desenlace.

Tabla 2. Calificación de desenlaces por parte de los pacientes

Desenlace	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	Promedio
1	9	5	5	1	9	9	9	8	9	9	9	9	7,58
2	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9,00
3	9	9	9	7	9	9	9	8	9	9	9	9	8,75
4	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9	8	9	8,83
5	9	9	8	5	9	9	8	8	9	9	8	9	8,33
6	9	8	8	4	9	9	7	7	7	9	8	9	7,83

7	9	8	8	6	9	9	6	8	9	9	9	9	8,25
8	9	8	9	9	9	9	9	9	7	9	9	9	8,75
9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9,00
10	9	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	8,83
11	9	8	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	8,83
12	9	7	7	7	9	9	9	8	9	2	9	9	7,58
13	9	7	7	6	9	9	9	9	9	7	9	9	8,25
14	9	5	9	8	9	9	9	7	9	8	9	9	8,33
15	9	7	9	6	9	9	9	8	4	3	9	9	7,58
16	9	7	9	8	9	9	9	8	7	8	8	9	8,33
17	9	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8,92
18	9	9	9	8	9	9	9	9	8	9	9	9	8,83
19	9	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8,92
20	9	2	7	5	9	9	7	4	7	3	5	9	6,33
21	9	6	9	8	9	9	9	8	9	7	8	9	8,33
22	9	8	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	8,75

Para finalizar, en la tabla 3 se observa el resultado de la graduación de desenlaces, con base en las calificaciones promedio que fueron obtenidas para cada resultado, es de anotar que el último desenlace tiene una calificación de 6,33 que se aproxima a 6 definiéndose así su niveles de importancia.

Tabla 3. Priorización de desenlaces según la perspectiva de los pacientes

Desenlace	Promedio	Importancia
1. Que se detecte pronto la enfermedad	9,00	Crítico
2. Estar libre de enfermedad	9,00	Crítico
3. Calidad de vida	8,92	Crítico
4. Retomar actividades cotidianas luego de terminar el tratamiento	8,92	Crítico
5. Capacidad de la prueba para identificar enfermedad (eterminar si es maligno o benigno)	8,83	Crítico
6. Lograr con el tratamiento más tiempo de vida sin enfermedad	8,83	Crítico
7. Comprender y cumplir el tratamiento	8,83	Crítico
8. Nivel de Bienestar Psicológico	8,83	Crítico
9. Que los médicos generales reconozcan las señales de la enfermedad al principio	8,75	Crítico
10. Vivir mas tiempo	8,75	Crítico
11. Efectos del trasplante	8,75	Crítico
12. Identificar el estadío de la enfermedad	8,33	Crítico
13. Poder realizar actividades cotidianas durante el tratamiento	8,33	Crítico

14. Que la enfermedad empeore durante el tratamiento o recién se termina el tratamiento	8,33	Crítico
15. Rehabilitación de los efectos de la enfermedad	8,33	Crítico
16. Tiempo entre las primeras señales de enfermedad y el inicio de la quimioterapia	8,25	Crítico
17. Manejo/control de síntomas y efectos adversos	8,25	Crítico
18. Presencia de complicaciones de la enfermedad	7,83	Crítico
19. Que se identifiquen a los pacientes que tienen la enfermedad	7,58	Crítico
20. Efectos adversos del tratamiento (seguridad, toxicidad)	7,58	Crítico
22. Tiempo de estacia hospitalaria	7,58	Crítico
23. Morir a causa de la enfermedad	6,33	Importante no crítico

Los hallazgos expuestos previamente evidencian la existencia de 22 desenlaces de estos, 21 son considerados *críticos* mientras que uno solamente es *importante, no crítico*. Aun cuando los primeros 21 son críticos vale la pena enfatizar en cómo todos los pacientes asignaron puntuación de 9 a dos resultados, a saber: a) Que se detecte pronto la enfermedad; b) Estar libre de la enfermedad.

10.3.3. Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con la presente comunicación dejo constancia de haber comprendido que el objetivo de este trabajo es conocer la perspectiva de pacientes en cuanto a los posibles desenlaces que pueden presentarse en el proceso de enfermedad en términos de la detección, tratamiento y seguimiento. Comprendo que este trabajo es parte importante del desarrollo de la Guía de atención integral para la detección, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoide y Mieloide y de Linfoma no Hodgkin en población mayor de 18 años.

Entiendo que para cumplir este objetivo se necesita información completa y confiable; acepto dar toda la información que me soliciten los investigadores, en entrevistas y grupos focales según se requiera. He comprendido la utilidad de este trabajo y que participar en él, no representa ningún riesgo o peligro para mí, ni para ninguna otra persona. Autorizo la grabación en audio y/o en video de mi participación ya que esto facilita el proceso de análisis de la información recolectada. Entiendo que toda la información que yo pueda dar es estrictamente CONFIDENCIAL y será utilizada para cumplir objetivos del estudio, en el desarrollo de la guía mencionada.
Autorizo la publicación de los resultados siempre que la información sea anónima y se muestre de forma que no pueda llevarse a cabo identificación alguna. Entiendo que, aunque se guardará un registro de mi participación, todos los datos recogidos estarán identificados por un código. Se me ha informado

que quienes coordinan el trabajo responderán gustosamente a cualquier pregunta respecto a los procedimientos del mismo y que soy libre de retirarme en cualquier momento sin penalización de ningún tipo.

Yo _____, en calidad de: (__) Paciente, (__) Cuidador de paciente conozco el objetivo del trabajo, el procedimiento a utilizar y los puntos descritos anteriormente; voluntariamente doy el consentimiento para participar específicamente en el desarrollo de: (__) Entrevista, (__) Grupo focal.
FIRMA: _____ CÉDULA DE CIUDADANÍA: _____ FECHA: _____

10.3.4. Participación de pacientes con leucemia en el desarrollo de una guía de práctica clínica: su perspectiva sobre los desenlaces. Formato para calificación de desenlaces.

GRUPO FOCAL - PARTICIPACIÓN DE PACIENTES - GUIA DE ATENCIÓN INTEGRAL PARA LA DETECCIÓN, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIAS LINFOIDE Y MIELOIDE EN POBLACIÓN MAYOR DE 18 AÑOS

A continuación encuentra algunos desenlaces que pueden presentarse en relación con la detección, tratamiento y seguimiento. Frente a cada uno indique marcando con una X si ese resultado tiene importancia para usted, si es algo que le preocupe.

Para calificar tenga en cuenta esta escala:

POCO IMPORTANTE 1----2----3----4----5----6----7----8----9 SUPREMAMENTE IMPORTANTE

1. Que se detecte pronto la enfermedad	1------2------3------4------5------6------7------8------9
2. Que los médicos generales reconozcan las señales de la enfermedad	1------2------3------4------5------6------7------8------9
3. Capacidad de la prueba para identificar la enfermedad	1------2------3------4------5------6------7------8------9
4. Identificar la posibilidad de donante familiar	1------2------3------4------5------6------7------8------9
5. Presencia de complicaciones de la enfermedad (hemorragias significativas, infecciones masivas,...)	1------2------3------4------5------6------7------8------9
6. Tiempo entre las primeras señales de enfermedad y el inicio de la quimioterapia	1------2------3------4------5------6------7------8------9
7. Vivir más tiempo	1------2------3------4------5------6------7------8------9
8. Estar libre de enfermedad	1------2------3------4------5------6------7------8------9
9. Lograr con el tratamiento más tiempo de vida sin enfermedad	1------2------3------4------5------6------7------8------9
10. Comprender y cumplir el tratamiento	1------2------3------4------5------6------7------8------9
11. Efectos adversos del tratamiento (seguridad toxicidad)	1------2------3------4------5------6------7------8------9
12. Manejo/Control de síntomas y efectos adversos	1------2------3------4------5------6------7------8------9
13. Poder realizar actividades cotidianas durante el tratamiento	1------2------3------4------5------6------7------8------9
14. Tiempo de estancia hospitalaria	1------2------3------4------5------6------7------8------9
15. Que la recuperación se favorezca por el efecto del tratamiento en las células	1------2------3------4------5------6------7------8------9
16. Que la enfermedad empeore durante el tratamiento o recién se termina el tratamiento	1------2------3------4------5------6------7------8------9
17. Calidad de vida	1------2------3------4------5------6------7------8------9
18. Nivel de Bienestar Psicológico	1------2------3------4------5------6------7------8------9
19. Retomar actividades cotidianas luego de terminar el tratamiento	1------2------3------4------5------6------7------8------9
20. Morir a causa de la enfermedad	1------2------3------4------5------6------7------8------9
21. Efectos del trasplante	1------2------3------4------5------6------7------8------9

Referencias

1. Innes, S., Payne, S. (2009). Advanced cancer patients' prognostic information preferences: a review.Palliative Medicine,23(1): 29-39

2. Pardon, K., Vander Stichele, R., Bernheim, J., Mortier, F., Schallier, D., Germonpré, P. Galdermans, D., Van Kerckhoven, W. &Deliens, L. (2011).Are patients' preferences for information and participation in medical decision-making being met? Interview study with lung cancer patients.Palliative Medicine,25(1): 62- 70

3. Suess, A., March, J.C., Prieto, M.A., Escudero, M.J., Cabeza, E. y Pallicer, A. (2006). El proceso asistencial de cáncer: necesidades y expectativas de los usuarios. Oncología, 29 (9):357-367

4. Van Wersch, A., Eccles, M. (2001). Involvement of consumers in the development of evidence based clinical guidelines: practical experiences from the North of England evidence based guideline development programme. Quality in health care,10(1):10–6.

5. Carrasquilla, G. et al. (2013). Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud

6. Chong, C., Chen I, Naglie, G., Krahn, M.D. (2009). How well do guidelines incorporate evidence on patient preferences? Journal of general internal medicine, 24(8):977–982.

7. Légaré, F., Boivin, A., Van der Weijden, T., Pakenham, C., Burgers, J., Légaré, J., et al. (2011). Patient and public involvement in clinical practice guidelines: a knowledge synthesis of existing programs. Medical decision making : International Journal of the Society for Medical Decision

Making,31(6):45–74.
8. Kelson, M. (2001). Patient involvement in clinical guideline development: ¿where are we now? Journal of clinical governance, 9 (4):169-174.
9. Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, L. (2006). Metodología de la Investigación. D.F., México: McGraw Haiounll.
10. Mercado, F., Alcántara, E., Lara, N. Sánchez, A., Tejada, L. (2002). La atención médica a la enfermedad crónica: Reflexiones sobre los procedimientos metodológicos de un estudio cualitativo. Revista Española de Salud Pública, 76, (5): 461-471.
11. Strauss, A. y Corbin, J. (2002). Bases de la Investigación Cualitativa. Técnicas y procedimientos para desarrollar la teoría fundamentada. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia
12. Girón, M., Beviá, V., Medina, E., Talero, M. (2002). Calidad de la relación médico paciente y resultados de los encuentros clínicos en atención primaria de Alicante: Un estudio con grupos focales. Revista Española de SaludPública, 76, (5): 561- 575. 13. Parsons, M., Greenwood, J. (2000). A guide to the use of focus groups in health care research: Part 1. Contemporary Nurse. 9, (2): 169-180.
14. Bautista, N.P. (2011). Proceso de la Investigación Cualitativa. Epistemología, metodología y aplicaciones. Bogotá: Manual Moderno.
15. Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Vist, G.E., Falck-Ytter, Y., Schünemann, H.J. (2008). What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? British Medical Journal; 336(7651):995–8.

10.4. Anexo4. Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica

10.4.1. Búsqueda y selección de GPC basadas en la evidencia

Con el fin de identificar GPC nacionales e internacionales disponibles en diferentes fuentes de información, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y una búsqueda manual de literatura, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

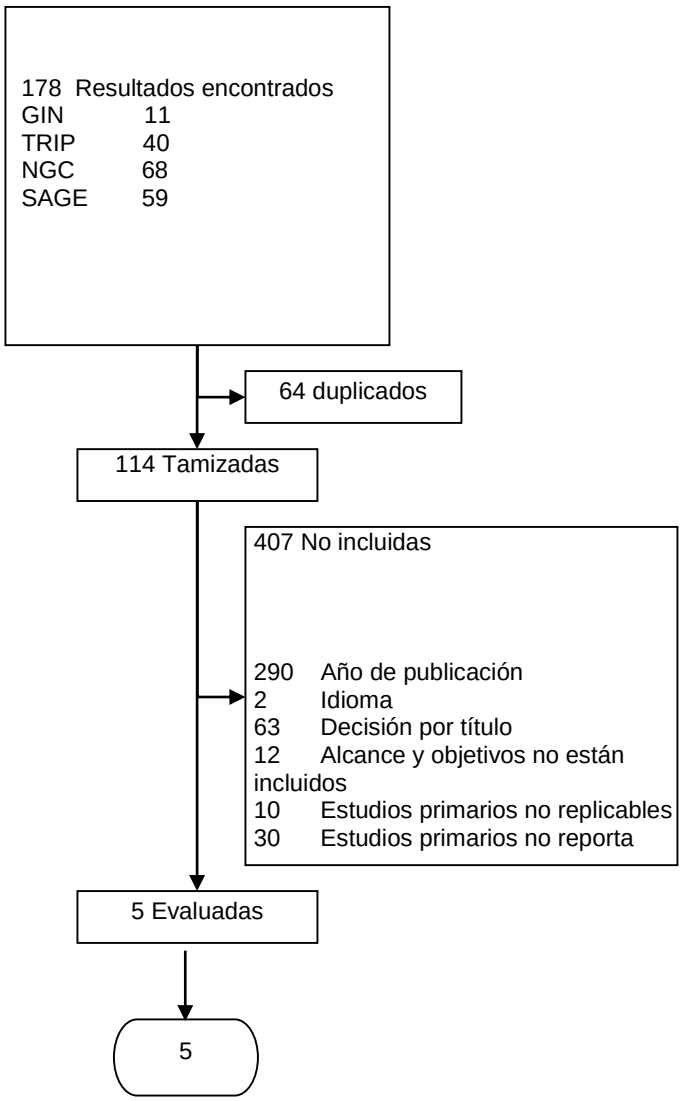
- Fecha de realización, publicación y/o actualización de 2008 a febrero de 2013. Esta restricción se estableció con el fin de garantizar información actualizada y la inclusión de resultados de ensayos clínicos recientes.
- El tema tratado por la guía debía incluir uno o más de las siguientes áreas: diagnóstico, tratamiento o seguimiento de las leucemias linfoide y mieloide en adultos.
- En este proceso no se tuvieron en cuenta guías de práctica clínica en idiomas diferentes al español y al inglés.

La Tabla 1 muestra las bases consultadas y los resultados obtenidos.

Tabla 1 Búsqueda de GPC basadas en la evidencia

Base	Fecha	Estrategia	Límites	Resultados
GIN	12/02/13	Lymphoma	English Spanish	11
TRIP	12/02/13	Lymphoma	Guidelines	40
NGC	12/02/13	Lymphoma	Search within Guidelines by topic: neoplasms	68
SAGE	12/02/13	Lymphoma	Title	59
Manual				
Cancer care ontario		https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/hema-ebs/		0
Total				178
Tras remoción de duplicados				114
Tamizadas				114

Figura 1. Flujograma de búsqueda de GPC para linfoma



Los resultados de las búsquedas de GPC fueron combinados en un administrador de referencias para remover los duplicados. Del total de 178 títulos encontrados se removieron 64 por duplicidad. Finalmente 114 títulos fueron tamizados, de los cuales se excluyeron 100 por no tratarse de guías relacionadas con leucemias.

Las 4 GPC restantes pasaron a descarga de texto completo, de los cuales 2 no se encontraron disponibles. En total 44 GPC candidatas a selección fueron sometidas a tamización inicial con la Herramienta 7 propuesta por la guía metodológica del Ministerio (ver Tabla.2).

Tabla2. Herramienta 7. Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC

Herramienta 7. Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC								
	Criterios de una GPC							
Nombre de la guía	Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Es una GPC basada en la evidencia? Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Presenta tablas de evidencia?	Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Establece recomendaciones?	Feha de última búsqueda o actualización ≥ Ene/2008	Se encuentra disponible en los idiomas seleccionables?	Dentro de la guía se hace a referencia a documentos anexos?
The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma. American Society for Blood and Marrow Transplantation. NGC:008490	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	

diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. American Society for Blood and Marrow Transplantation. NGC:008491								
Staging laparoscopy for lymphoma. In: Diagnostic laparoscopy guidelines. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. NGC:006837	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	Publicada en 2008.
R-CHOP vs. CHOP: A Cost-Effectiveness Analysis on Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	
Ibritumomab tiuxetan in lymphoma: a clinical practice guideline. Program in Evidence-based Care. NGC:005224	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	Esta en revisión pero no ha sido publicada
Diagnostic imaging in lymphoma. Program in Evidence-based Care. NGC:005231	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	Publicada en 2006
Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	Publicada en 2005

Iodine-131 Tositumomab in Lymphoma	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	Está en revisión pero no ha sido publicada.
Role of Erythropoietin in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma	NO ENCONTRÉ TEXTO COMPLETO					NO	NO	Publicado en 2007
Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	The 2008 guideline recommendations are ARCHIVED.
Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	Es del 2005 y fue actualizada en 2012. Está en revisión.
The Use of Chemotherapy and Growth Factors in Older Patients with Newly Diagnosed, Advanced-Stage, Aggressive Histology Non-Hodgkin's Lymphoma	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
Treatment with Fludarabine for Patients with Follicular and other Low Grade Non-Hodgkin's Lymphoma and Waldenstrom's Macroglobulinemia	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	Está en revisión pero no ha sido publicada la actualización final
Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
Lymphoma	No	No	No	Si	Si	Si	No	No es una Guía basada en evidencia

The investigation and management of follicular lymphoma	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	
Best practice in lymphoma diagnosis and reporting	No	Si	No	Si	Si	Si	No	No es una Guía basada en evidencia
Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline.	No	No	No	Si	No	Si	No	No hay sección metodológica claramente descrita, ni objetivos o alcance
Haematological cancer. In: Suspected cancer in primary care: guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities. 2009 Sep 1. NGC:007554	Si	No	No	No	No	Si	No	Está enfocada en la sintomatologí a general del cáncer de origen hematológico. La recomendacio nes se generaron en un consenso informal
Role of EUS for the evaluation of mediastinal adenopathy. 2003 Dec (revised 2011 Aug). NGC:009186	Si	No	No	Si	Si	No	No	El enfoque se relaciona con más de una patología, no excluivamente cancer hematológico
ACR Appropriateness Criteria® liver lesion — initial characterization. 1998 (revised 2010). NGC:008445	No	No	No	No	Si	No	No	El enfoque se relaciona con más de una patología, no excluivamente cáncer hematológico
The prophylactic use of filgrastim in patients with hematological malignancies. 2009 Sep 23. NGC:007885	Si	Si	No	No	Si	Si	No	Incluye terapia con filgastrim y va más allá de linfoma. En el apéndice 1 se encuentra la

								búsqueda completa. No son claros en el proceso de desarrollo. Sólo reporta a 2 autores.
Stem cell transplantation in adults: recommendations. 2009 Jan. NGC:007225	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	
Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma	Si	No	No	No	Si	Si	No	Es una HTA
Lymphoma	Si	No	No	No	Si	Si	No	No hay metodología claramente relacionada con la búsqueda de evidencia
Non-Hodgkin's Lymphoma	Si	No	No	No	Si	No	No	No hay metodología claramente relacionada con la búsqueda de evidencia
Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up	No	No	No	Si	No	Si	No	No hay objetivo , grupo desarrollador ni metodología claramente descritos
Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up	No	No	No	Si	Si	Si	No	No hay objetivo , grupo desarrollador ni metodología claramente descritos

Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Non-Hodgkin Lymphoma/Lymphoid Neoplasms	Si	No	No	Si	Si	Si	No	No es Guía basada en la evidencia
SEOM Clinical Guidelines for the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma	No	No	No	No	No	No	No	No es Guía basada en la evidencia
SEOM Clinical Guidelines for the Treatment of Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma	Si	No	No	Si	Si	No	Si	No es Guía basada en la evidencia
SEOM Clinical Guidelines for the Treatment of Hodgkin's Lymphoma	Si	No	No	Si	Si	No	No	No es Guía basada en la evidencia
Rituximab for the treatment of follicular lymphoma	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	
Rituximab in lymphoma: A systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario	No	No	No	No	No	No	Si	
Lymphoma – Hodgkins and Non-Hodgkins Follow-up	No	No	No	No	Si	No	Si	La guía no presenta sección metodológica, no hay claridad en el proceso de elaboración de la guía.
Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma	No	No	No	No	Si	Si	No	La guía no presenta sección metodológica. Presenta grupo desarrollador,

								pero no hay claridad en el proceso de elaboración de la guía.
Follicular Lymphoma	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	
Follicular Lymphoma - Rituximab	No	Si	Si	No	Si	No	No	Este documento es la actualización parcial de una HTA de NICE de 2006
Lymphoma (Non Hodgkin's, Peripheral T-cell) - Pralatrexate	No	No	No	Si	Si	Si	Si	No se trata de una GPC sino de un ECA que se encontró suspendido al momento de evaluar
Guia de práctica clínica para el Tratamiento de Linfoma Folicular	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	
Guía Clínica de Linfomas en Personas Mayores de quince años	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	
Diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin en el adulto	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	
Intervenciones de enfermería en la atención del adulto con linfoma no Hodgkin folicular	No	No	No	No	Si	Si	No	No esta basada en evidencia
Treatment of anemia with erythropoietic agents in patients with cancer – adaption/adoption of ASH-ASCO guidelines. 2010	No	No	No	No	No	Si	No	No es una Guía

Jan 15. NGC:008037								

10.5. Anexo 5. Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de NOVO

10.5.1. Bitácoras de búsqueda linfoma B difuso de célula grande

Pregunta 1. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	08/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	REVISIONES SISTEMATICAS
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ (13777) #2 (large adj5 cell adj5 lymphoma$ adj5 diffuse).tw. (8081) #3 (histiocytic adj5 lymphoma$).tw. (1385) #4 dlbcl.tw. (2797) #5 1 or 2 or 3 or 4 (18444) #6 exp Adult/ (5469843) #7 adult$.tw. (793527) #8 grown$.tw. (109504) #9 6 or 7 or 8 (5976772) #10 5 and 9 (10833) #11 rituximab.tw. (10214) #12 mabthera.tw. (129) #13 ritux?n.tw. (222) #14 reditux.tw. (0) #15 (idec adj5 c2b8).tw. (52) #16 (mantle adj5 field adj5 radiotherap*).tw. (43) #17 (involved adj5 field adj5 radiotherap*).tw. (539) #18 (involved adj5 field adj5 radiation adj5 therap*).tw. (175) #19 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (36788) #20 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1682) #21 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (672) #22 carcinochemotherap*.tw. (4) #23 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (9975) #24 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (102457) #25 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw.

	(1) #26 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (1) #27 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) #28 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) #29 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (138) #30 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) #31 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (187) #32 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (183) #33 (chop adj5 chemotherap$).tw. (1206) #34 (chop adj5 protocol$).tw. (127) #35 (chop adj5 treatment).tw. (493) #36 exp Antineoplastic Agents/ (815883) #37 (antineoplastic adj5 agent$).tw. (4627) #38 (antineoplastic adj5 drug$).tw. (2702) #39 (anticancer adj5 agent$).tw. (12308) #40 (anticancer adj5 drug$).tw. (17171) #41 (antitumor adj5 agent$).tw. (7504) #42 (antitumor adj5 drug$).tw. (4316) #43 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (1985) #44 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (2779) #45 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (2779) #46 (anticancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (340) #47 exp Antineoplastic Protocols/ (102770) #48 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) #49 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (444) 350 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 (878814) #51 10 and 50 (3487) #52 limit 51 to "reviews (maximizes specificity)" (14)
# de referencias identificadas	14
# de referencias sin duplicados	14

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	08/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	REVISIONES SISTEMÁTICAS
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'large cell lymphoma'/exp (18,014) #2 ('large cell' NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (6,601)

	#3 (histiocytic NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (1,528) #4 dlbcl:ab,ti (5,636) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (22,370) #6 'adult'/exp (5,240,139) #7 adult*:ab,ti (959,879) #8 grown*:ab,ti (113,553) #9 #6 OR #7 OR #8 (5,828,133) #10 #5 AND #9 (10,016) #11 'rituximab'/exp (37,564) #12 rituximab:ab,ti (18,492) #13 mabthera:ab,ti (239) #14 rituxan:ab,ti (350) #15 rituxin:ab,ti (8) #16 reditux:ab,ti (2) #17 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #18 'mantle field radiotherapy'/exp (233) #19 (mantle NEAR/5 field):ab,ti AND radiotherap*:ab,ti (178) #20 (involved NEAR/5 field):ab,ti AND radiotherap*:ab,ti (1,088) #21 (involved NEAR/5 field):ab,ti AND (radiation NEAR/5 therap*):ab,ti (444) #22 'cancer chemotherapy'/exp (251,968) #23 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (49,725) #24 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,054) #25 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (836) #26 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #27 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13,299) #28 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #29 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #30 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #31 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (224) #32 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,592) #33 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (530) #34 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (871) #35 (chop NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,018) #36 (chop NEAR/5 protocol*):ab,ti (175) #37 (chop NEAR/5 treatment):ab,ti (860) #38 'antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent' (1,432,012) #39 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,551) #40 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,283) #41 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,900) #42 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (20,497) #43 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,985) #44 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (5,029) #45 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9,600) #46 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (17,582)

	#47 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (1,965) #48 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (2,628) #49 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (56) #50 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,679) #51 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 (1,497,742) #52 #10 AND #51 (5,726) #53 #10 AND #51 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (20)
# de referencias identificadas	20
# de referencias sin duplicados	20

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	08/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	REVISIONES SISTEMATICAS
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees (173) #2 (large near/5 cell near/5 lymphoma* near/5 diffuse):ti,ab (253) #3 (histiocytic near/5 lymphoma*):ti,ab (48) #4 dlbcl:ti,ab (97) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (383) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #7 adult*:ti,ab (43266) #8 grown*:ti,ab (307) #9 #6 or #7 or #8 (44753) #10 #5 and #9 (37) #11 rituximab:ti,ab (800) #12 mabthera:ti,ab (35) #13 ritux?n:ti,ab (21) #14 reditux:ti,ab (0) #15 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) #16 (mantle near/5 field near/5 radiotherap*):ti,ab (10) #17 (involved near/5 field near/5 radiotherap*):ti,ab (135) #18 (involved near/5 field near/5 radiation near/5 therap*):ti,ab (19) #19 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4621)

	#20 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (60) #21 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (43) #22 carcinochemotherap*:ti,ab (0) #23 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (831) #24 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10703) #25 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #26 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0) #27 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #28 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #29 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (32) #30 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (4) #31 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27) #32 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #33 (chop near/5 chemotherap*):ti,ab (166) #34 (chop near/5 protocol*):ti,ab (11) #35 (chop near/5 treatment):ti,ab (125) #36 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9787) #37 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (110) #38 (antineoplastic near/5 drug*):ti,ab (33) #39 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (109) #40 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (177) #41 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (56) #42 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (28) #43 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (90) #44 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (105) #45 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (9) #46 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (9) #47 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10715) #48 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #49 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (58) #50 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 (22564) #51 #10 and #50 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (1)
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	08/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ (13777) #2 (large adj5 cell adj5 lymphoma$ adj5 diffuse).tw. (8081) #3 (histiocytic adj5 lymphoma$).tw. (1385) #4 dlbcl.tw. (2797) #5 1 or 2 or 3 or 4 (18444) #6 exp Adult/ (5469843) #7 adult$.tw. (793527) #8 grown$.tw. (109504) #9 6 or 7 or 8 (5976772) #10 5 and 9 (10833) #11 rituximab.tw. (10214) #12 mabthera.tw. (129) #13 ritux?n.tw. (222) #14 reditux.tw. (0) #15 (idec adj5 c2b8).tw. (52) #16 (mantle adj5 field adj5 radiotherap*).tw. (43) #17 (involved adj5 field adj5 radiotherap*).tw. (539) #18 (involved adj5 field adj5 radiation adj5 therap*).tw. (175) #19 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (36788) #20 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1682) #21 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (672) #22 carcinochemotherap*.tw. (4) #23 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (9975) #24 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (102457) #25 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (1) #26 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (1) #27 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) #28 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) #29 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (138) #30 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) #31 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (187) #32 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (183)

	#33 (chop adj5 chemotherap$).tw. (1206) #34 (chop adj5 protocol$).tw. (127) #35 (chop adj5 treatment).tw. (493) #36 exp Antineoplastic Agents/ (815883) #37 (antineoplastic adj5 agent$).tw. (4627) #38 (antineoplastic adj5 drug$).tw. (2702) #39 (anticancer adj5 agent$).tw. (12308) #40 (anticancer adj5 drug$).tw. (17171) #41 (antitumor adj5 agent$).tw. (7504) #42 (antitumor adj5 drug$).tw. (4316) #43 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (1985) #44 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (2779) #45 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (2779) #46 (anticancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (340) #47 exp Antineoplastic Protocols/ (102770) #48 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) #49 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (444) #50 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 (878814) #51 10 and 50 (3487) #52 limit 51 to "therapy (maximizes specificity)" (145)
# de referencias identificadas	145
# de referencias sin duplicados	138

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	08/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'large cell lymphoma'/exp (18,014) #2 ('large cell' NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (6,601) #3 (histiocytic NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (1,528) #4 dlbcl:ab,ti (5,636) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (22,370) #6 'adult'/exp (5,240,139) #7 adult*:ab,ti (959,879) #8 grown*:ab,ti (113,553) #9 #6 OR #7 OR #8 (5,828,133) #10 #5 AND #9 (10,016) #11 'rituximab'/exp (37,564)

	#12 rituximab:ab,ti (18,492) #13 mabthera:ab,ti (239) #14 rituxan:ab,ti (350) #15 rituxin:ab,ti (8) #16 reditux:ab,ti (2) #17 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #18 'mantle field radiotherapy'/exp (233) #19 (mantle NEAR/5 field):ab,ti AND radiotherap*:ab,ti (178) #20 (involved NEAR/5 field):ab,ti AND radiotherap*:ab,ti (1,088) #21 (involved NEAR/5 field):ab,ti AND (radiation NEAR/5 therap*):ab,ti (444) #22 'cancer chemotherapy'/exp (251,968) #23 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (49,725) #24 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,054) #25 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (836) #26 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #27 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13,299) #28 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #29 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #30 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #31 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (224) #32 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,592) #33 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (530) #34 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (871) #35 (chop NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,018) #36 (chop NEAR/5 protocol*):ab,ti (175) #37 (chop NEAR/5 treatment):ab,ti (860) #38 'antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent' (1,432,012) #39 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,551) #40 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,283) #41 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,900) #42 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (20,497) #43 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,985) #44 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (5,029) #45 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9,600) #46 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (17,582) #47 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (1,965) #48 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (2,628) #49 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (56) #50 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,679) #51 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 (1,497,742)

	#52 #10 AND #51 (5,726) #53 #10 AND #51 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (234)
# de referencias identificadas	234
# de referencias sin duplicados	234

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	08/03/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees (173) #2 (large near/5 cell near/5 lymphoma* near/5 diffuse):ti,ab (253) #3 (histiocytic near/5 lymphoma*):ti,ab (48) #4 dlbcl:ti,ab (97) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (383) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1358) #7 adult*:ti,ab (43266) #8 grown*:ti,ab (307) #9 #6 or #7 or #8 (44753) #10 #5 and #9 (37) #11 rituximab:ti,ab (800) #12 mabthera:ti,ab (35) #13 ritux?n:ti,ab (21) #14 reditux:ti,ab (0) #15 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) #16 (mantle near/5 field near/5 radiotherap*):ti,ab (10) #17 (involved near/5 field near/5 radiotherap*):ti,ab (135) #18 (involved near/5 field near/5 radiation near/5 therap*):ti,ab (19) #19 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4621) #20 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (60) #21 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (43) #22 carcinochemotherap*:ti,ab (0) #23 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (831) #24 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10703) #25 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (2) #26 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (0)

	#27 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #28 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #29 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (32) #30 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (4) #31 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27) #32 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #33 (chop near/5 chemotherap*):ti,ab (166) #34 (chop near/5 protocol*):ti,ab (11) #35 (chop near/5 treatment):ti,ab (125) #36 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9787) #37 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (110) #38 (antineoplastic near/5 drug*):ti,ab (33) #39 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (109) #40 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (177) #41 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (56) #42 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (28) #43 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (90) #44 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (105) #45 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (9) #46 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (9) #47 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10715) #48 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #49 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (58) #50 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 (22564) #51 #10 and #50 in Trials (27)
# de referencias identificadas	27
# de referencias sin duplicados	27

Pregunta 2. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	29/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente

Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ (14071) #2 (large adj5 cell adj5 lymphoma$ adj5 diffuse).tw. (8367) #3 (histiocytic adj5 lymphoma$).tw. (1406) #4 dlbcl.tw. (2915) #5 1 or 2 or 3 or 4 (18852) #6 exp Adult/ (5618048) #7 adult$.tw. (829168) #8 grown$.tw. (112316) #9 6 or 7 or 8 (6141662) #10 5 and 9 (10991) #11 exp Bone Marrow Transplantation/ (42512) #12 (bone adj5 marrow adj5 transplant$).tw. (34538) #13 (bone adj5 marrow adj5 graft*).tw. (2733) #14 (bone adj5 marrow adj5 transf$).tw. (2611) #15 (bone adj5 marrow adj5 autologous).tw. (6529) #16 exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ (28699) #17 (haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant$).tw. (1443) #18 (haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 therap$).tw. (104) #19 exp Transplantation, Autologous/ (43351) #20 (transplant$ adj5 autologous).tw. (16300) #21 autotransplantion$.tw. (8) #22 autograft$.tw. (12124) #23 exp Observation/ (5112) #24 (clinical adj5 observation$).tw. (32436) #25 (evaluation adj5 follow adj5 up).tw. (8756) #26 monitoring.tw. (310336) #27 (watch adj5 wait).tw. (424) #28 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 (478379) #29 10 and 28 (600) #30 limit 29 to "reviews (maximizes specificity)" (8)
# de referencias identificadas	8
# de referencias sin duplicados	6

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	29/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'large cell lymphoma'/exp (16,693) #2 ('large cell' NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (6,496) #3 (histiocytic NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (1,533) #4 dlbcl:ab,ti (5,034) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (21,079) #6 'adult'/exp (4,372,851) #7 adult*:ab,ti (935,028) #8 grown*:ab,ti (111,820) #9 #6 OR #7 OR #8 (4,991,525) #10 #5 AND #9 (7,551) #11 'bone marrow transplantation'/exp (54,533) #12 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (56,945) #13 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,581) #14 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transf*:ab,ti (22,737) #15 'autologous bone marrow transplantation'/exp (5,309) #16 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND autologous:ab,ti (14,117) #17 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp (31,723) #18 (haematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (2,803) #19 (haematopoietic NEAR/5 therap*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (167) #20 (transplant* NEAR/5 autologous):ab,ti (21,360) #21 autotransplantion*:ab,ti (21) #22 autograft*:ab,ti (13,648) #23 'clinical observation'/exp (17,034) #24 (clinical NEAR/5 observation*):ab,ti (40,460) #25 'evaluation and follow up'/exp (1,362,708) #26 evaluation:ab,ti AND (follow NEAR/5 up):ab,ti (82,440) #27 'monitoring'/exp (359,626) #28 monitoring:ab,ti (380,694) #29 (watch NEAR/5 wait):ab,ti (620) #30 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 (2,076,570) #31 #10 AND #30 (2,101) #32 #10 AND #30 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (12)
# de referencias identificadas	12
# de referencias sin duplicados	12

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	29/10/2013

Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees (162) #2 (large near/5 cell near/5 lymphoma* near/5 diffuse):ti,ab (226) #3 (histiocytic near/5 lymphoma*):ti,ab (47) #4 (dlbcl):ti,ab (81) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (352) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1194) #7 (adult*):ti,ab (38970) #8 (grown*):ti,ab (279) #9 #6 or #7 or #8 (40272) #10 #5 and #9 (33) #11 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1311) #12 (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (1721) #13 (bone near/5 marrow near/5 graft*):ti,ab (60) #14 (bone near/5 marrow near/5 transf*):ti,ab (37) #15 (bone near/5 marrow near/5 autologous):ti,ab (739) #16 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees (890) #17 (haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (51) #18 (haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 therap*):ti,ab (3) #19 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] explode all trees (1226) #20 (transplant* near/5 autologous):ti,ab (1575) #21 (autotransplantion*):ti,ab (0) #22 (autograft*):ti,ab (647) #23 MeSH descriptor: [Observation] explode all trees (153) #24 (clinical near/5 observation*):ti,ab (4881) #25 (evaluation near/5 follow near/5 up):ti,ab (1009) #26 monitoring:ti,ab (26993) #27 (watch near/5 wait):ti,ab (23) #28 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 (37488) #29 #10 and #28 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (1)
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	29/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	-

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	05/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ (14087) #2 (large adj5 cell adj5 lymphoma$ adj5 diffuse).tw. (8382) #3 (histiocytic adj5 lymphoma$).tw. (1406) #4 dlbcl.tw. (2922) #5 1 or 2 or 3 or 4 (18868) #6 exp Adult/ (5622059) #7 adult$.tw. (829882) #8 grown$.tw. (112456) #9 6 or 7 or 8 (6146062) #10 5 and 9 (11010) #11 exp Bone Marrow Transplantation/ (42533) #12 (bone adj5 marrow adj5 transplant$).tw. (34546) #13 (bone adj5 marrow adj5 graft*).tw. (2735) #14 (bone adj5 marrow adj5 transf$).tw. (2612) #15 (bone adj5 marrow adj5 autologous).tw. (6536) #16 exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ (28755) #17 (haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 transplant$).tw. (1446)

	#18 (haematopoietic adj5 stem adj5 cell adj5 therap$).tw. (104) #19 exp Transplantation, Autologous/ (43374) #20 (transplant$ adj5 autologous).tw. (16314) #21 autotransplantion$.tw. (8) #22 autograft$.tw. (12128) #23 exp Observation/ (5115) #24 (clinical adj5 observation$).tw. (32452) #25 (evaluation adj5 follow adj5 up).tw. (8762) #26 monitoring.tw. (310564) #27 (watch adj5 wait).tw. (422) #28 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 (478716) #29 10 and 28 (604) #30 limit 29 to "therapy (maximizes specificity)" (27)
# de referencias identificadas	27
# de referencias sin duplicados	22

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	05/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'large cell lymphoma'/exp (16,722) #2 ('large cell' NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (6,493) #3 (histiocytic NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (1,530) #4 dlbcl:ab,ti (5,039) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (21,101) #6 'adult'/exp (4,367,391) #7 adult*:ab,ti (935,277) #8 grown*:ab,ti (111,808) #9 #6 OR #7 OR #8 (4,985,880) #10 #5 AND #9 (7,567) #11 'bone marrow transplantation'/exp (54,483) #12 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (56,945) #13 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,564) #14 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transf*:ab,ti (22,769) #15 'autologous bone marrow transplantation'/exp (5,311) #16 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND autologous:ab,ti (14,108) #17 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp (31,767) #18 (haematopoietic NEAR/5 transplant*):ab,ti AND (stem NEAR/5 cell):ab,ti (2,807) #19 (haematopoietic NEAR/5 therap*):ab,ti AND (stem NEAR/5

	cell):ab,ti (167) #20 (transplant* NEAR/5 autologous):ab,ti (21,359) #21 autotransplantion*:ab,ti (21) #22 autograft*:ab,ti (13,632) #23 'clinical observation'/exp (17,027) #24 (clinical NEAR/5 observation*):ab,ti (40,438) #25 'evaluation and follow up'/exp (1,363,726) #26 evaluation:ab,ti AND (follow NEAR/5 up):ab,ti (82,456) #27 'monitoring'/exp (359,757) #28 monitoring:ab,ti (380,602) #29 (watch NEAR/5 wait):ab,ti (619) #30 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 (2,077,286) #31 #10 AND #30 (2,106) #32 #10 AND #30 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (130)
# de referencias identificadas	130
# de referencias sin duplicados	130

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	05/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees (164) #2 (large near/5 cell near/5 lymphoma* near/5 diffuse):ab,ti (227) #3 (histiocytic near/5 lymphoma*):ab,ti (47) #4 (dlbcl):ab,ti (81) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (354) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #7 (adult*):ab,ti (39147) #8 (grown*):ab,ti (279) #9 #6 or #7 or #8 (40557) #10 #5 and #9 (33) #11 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1311) #12 (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ab,ti (1728) #13 (bone near/5 marrow near/5 graft*):ab,ti (60)

	#14 (bone near/5 marrow near/5 transf*):ab,ti (38) #15 (bone near/5 marrow near/5 autologous):ab,ti (750) #16 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees (898) #17 (haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 transplant*):ab,ti (51) #18 (haematopoietic near/5 stem near/5 cell near/5 therap*):ab,ti (3) #19 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] explode all trees (1236) #20 (transplant* near/5 autologous):ab,ti (1584) #21 (autotransplantion*):ab,ti (0) #22 (autograft*):ab,ti (649) #23 MeSH descriptor: [Observation] explode all trees (156) #24 (clinical near/5 observation*):ab,ti (4900) #25 (evaluation near/5 follow near/5 up):ab,ti (1009) #26 monitoring:ab,ti (27040) #27 (watch near/5 wait):ab,ti (23) #28 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 (37593) #29 #10 and #28 in Trials (2)
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	20/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual en el repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 3. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE

	▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	29/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ (13901) 2 (large adj5 cell adj5 lymphoma$ adj5 diffuse).tw. (8245) 3 (histiocytic adj5 lymphoma$).tw. (1386) 4 dlbcl.tw. (2886) 5 (primary adj5 nervous adj5 system adj5 lymphoma).tw. (1299) 6 exp Nervous System Neoplasms/ (160635) 7 (nervous adj5 system adj5 neoplasm$).tw. (849) 8 (nervous adj5 system adj5 tumor$).tw. (4599) 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (180134) 10 exp Adult/ (5519189) 11 adult$.tw. (805545) 12 grown$.tw. (110552) 13 10 or 11 or 12 (6033383) 14 9 and 13 (97125) 15 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (103606) 16 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) 17 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) 18 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (140) 19 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) 20 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (189) 21 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (185) 22 (chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (16166) 23 rituximab.tw. (10482) 24 mabthera.tw. (132) 25 ritux?n.tw. (224) 26 reditux.tw. (1) 27 (idec adj5 c2b8).tw. (52) 28 (conventional adj5 treatment adj5 strateg$).tw. (240) 29 (novel adj5 drug$ adj5 target$).tw. (3573) 30 exp Radiotherapy/ (135881) 31 radiotherap$.tw. (114943) 32 (irradiation adj5 therap$).tw. (4684) 33 (irradiation adj5 treatment).tw. (7220) 34 (radiation adj5 therap$).tw. (56365) 35 (radiation adj5 treatment).tw. (18422) 36 (radiolog$ adj5 therap$).tw. (2975) 37 (roentgen adj5 therap$).tw. (695) 38 (roentgen adj5 treatment).tw. (214) 39 (x-ray adj5 therap$).tw. (1892)

	40 (x-ray adj5 treatment).tw. (1809) 41 exp Antibodies, Monoclonal/ (178670) 42 (antibod$ adj5 monoclonal).tw. (169522) 43 exp Methotrexate/ (31592) 44 methotrexate.tw. (30898) 45 amethopterin.tw. (365) 46 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 (610094) 47 14 and 46 (20417) 48 limit 47 to "reviews (maximizes specificity)" (123)
# de referencias identificadas	123
# de referencias sin duplicados	122

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	03/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1'large cell lymphoma'/exp (18,449) #2 ('large cell' NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (6,670) #3 (histiocytic NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (1,530) #4 dlbcl:ab,ti (5,811) #5 'nervous system':ab,ti AND (primary NEAR/5 lymphoma):ab,ti (2,148) #6'nervous system tumor'/exp (302,647) #7 (nervous NEAR/5 system):ab,ti AND neoplasm*:ab,ti (3,047) #8 (nervous NEAR/5 system):ab,ti AND tumor*:ab,ti (16,593) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (331,105) #10 'adult'/exp (5,289,057) #11 adult*:ab,ti (973,464) #12 grown*:ab,ti (114,744) #13 #10 OR #11 OR #12 (5,881,581) #14 #9 AND #13 (117,152) #15 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #16 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225) #17 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,624) #18 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (205) #19 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (535) #20 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (891) #21 'rituximab'/exp (38,397) #22 rituximab:ab,ti (19,001)

	#23 mabthera:ab,ti (242) #24 rituxan:ab,ti (353) #25 rituxin:ab,ti (8) #26 reditux:ab,ti (3) #27 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #28 (conventional NEAR/5 treatment):ab,ti AND strateg*:ab,ti (1,758) #29 (novel NEAR/5 drug*):ab,ti AND target*:ab,ti (9,255) #30 'radiotherapy'/exp (383,284) #31 radiotherap*:ab,ti (156,041) #32 (irradiation NEAR/5 therap*):ab,ti (5,973) #33 (irradiation NEAR/5 treatment):ab,ti (8,950) #34 (radiation NEAR/5 therap*):ab,ti (76,664) #35 (radiation NEAR/5 treatment):ab,ti (24,969) #36 (radiolog* NEAR/5 therap*):ab,ti (4,128) #37 (roentgen NEAR/5 therap*):ab,ti (781) #38 (roentgen NEAR/5 treatment):ab,ti (305) #39 ('x ray' NEAR/5 therap*):ab,ti (2,336) #40 (x NEAR/5 radiotherap*):ab,ti (587) #41 ('x ray' NEAR/5 treatment):ab,ti (2,223) #42 'monoclonal antibody'/exp (333,644) #43 (antibod* NEAR/5 monoclonal):ab,ti (188,773) #44 'methotrexate'/exp (130,207) #45 methotrexate:ab,ti (42,755) #46 amethopterin:ab,ti (380) #47 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 (938,401) #48 #14 AND #47 (27,874) #49 #14 AND #47 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim (134)
# de referencias identificadas	134
# de referencias sin duplicados	133

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	02/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all

	trees 177 #2 (large near/5 cell near/5 lymphoma* near/5 diffuse):ab,ti 258 #3 (histiocytic near/5 lymphoma*):ab,ti 48 #4 dlbcl:ab,ti 100 #5 (primary near/5 nervous near/5 system near/5 lymphoma):ab,ti 18 #6 MeSH descriptor: [Nervous System Neoplasms] explode all trees 1684 #7 (nervous near/5 system near/5 neoplasm*):ab,ti 6 #8 (nervous near/5 system near/5 tumor*):ab,ti 24 #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 2096 #10 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees 1233 #11 adult*:ab,ti 45632 #12 grown*:ab,ti 319 #13 #10 or #11 or #12 47006 #14 #9 and #13 177 #15 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees 10931 #16 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti 3 #17 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti 1 #18 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti 35 #19 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ab,ti 4 #20 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ab,ti 27 #21 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ab,ti 13 #22 (chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti 2338 #23 rituximab:ab,ti 846 #24 mabthera:ab,ti 36 #25 ritux?n:ab,ti 21 #26 reditux:ab,ti 0 #27 (idec near/5 c2b8):ab,ti 5 #28 (conventional near/5 treatment near/5 strateg*):ab,ti 38 #29 (novel near/5 drug* near/5 target*):ab,ti 10 #30 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees 5182 #31 radiotherap*:ab,ti 8889 #32 (irradiation near/5 therap*):ab,ti 333 #33 (irradiation near/5 treatment):ab,ti 471 #34 (radiation near/5 therap*):ab,ti 3277 #35 (radiation near/5 treatment):ab,ti 989 #36 (radiolog* near/5 therap*):ab,ti 149 #37 (roentgen near/5 therap*):ab,ti 3 #38 (roentgen near/5 treatment):ab,ti 3 #39 (x-ray near/5 therap*):ab,ti 83 #40 (x-ray near/5 treatment):ab,ti 128 #41 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees

	5031 #42 (antibod* near/5 monoclonal):ab,ti 2225 #43 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees 2817 #44 (methotrexate):ab,ti 3879 #45 (amethopterin):ab,ti 2 #46 #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 32299 #47 #14 and #46 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews 8
# de referencias identificadas	8
# de referencias sin duplicados	8

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	29/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ (13901) 2 (large adj5 cell adj5 lymphoma$ adj5 diffuse).tw. (8245) 3 (histiocytic adj5 lymphoma$).tw. (1386) 4 dlbcl.tw. (2886) 5 (primary adj5 nervous adj5 system adj5 lymphoma).tw. (1299) 6 exp Nervous System Neoplasms/ (160635) 7 (nervous adj5 system adj5 neoplasm$).tw. (849) 8 (nervous adj5 system adj5 tumor$).tw. (4599) 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (180134) 10 exp Adult/ (5519189) 11 adult$.tw. (805545) 12 grown$.tw. (110552) 13 10 or 11 or 12 (6033383) 14 9 and 13 (97125) 15 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (103606) 16 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) 17 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) 18 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (140) 19 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27)

	20 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (189) 21 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (185) 22 (chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (16166) 23 rituximab.tw. (10482) 24 mabthera.tw. (132) 25 ritux?n.tw. (224) 26 reditux.tw. (1) 27 (idec adj5 c2b8).tw. (52) 28 (conventional adj5 treatment adj5 strateg$).tw. (240) 29 (novel adj5 drug$ adj5 target$).tw. (3573) 30 exp Radiotherapy/ (135881) 31 radiotherap$.tw. (114943) 32 (irradiation adj5 therap$).tw. (4684) 33 (irradiation adj5 treatment).tw. (7220) 34 (radiation adj5 therap$).tw. (56365) 35 (radiation adj5 treatment).tw. (18422) 36 (radiolog$ adj5 therap$).tw. (2975) 37 (roentgen adj5 therap$).tw. (695) 38 (roentgen adj5 treatment).tw. (214) 39 (x-ray adj5 therap$).tw. (1892) 40 (x-ray adj5 treatment).tw. (1809) 41 exp Antibodies, Monoclonal/ (178670) 42 (antibod$ adj5 monoclonal).tw. (169522) 43 exp Methotrexate/ (31592) 44 methotrexate.tw. (30898) 45 amethopterin.tw. (365) 46 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 (610094) 47 14 and 46 (20417) 48 limit 47 to "therapy (maximizes specificity)" (604)
# de referencias identificadas	604
# de referencias sin duplicados	583

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	03/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1'large cell lymphoma'/exp (18,449) #2 ('large cell' NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (6,670) #3 (histiocytic NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (1,530)

	#4 dlbcl:ab,ti (5,811) #5 'nervous system':ab,ti AND (primary NEAR/5 lymphoma):ab,ti (2,148) #6'nervous system tumor'/exp (302,647) #7 (nervous NEAR/5 system):ab,ti AND neoplasm*:ab,ti (3,047) #8 (nervous NEAR/5 system):ab,ti AND tumor*:ab,ti (16,593) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (331,105) #10 'adult'/exp (5,289,057) #11 adult*:ab,ti (973,464) #12 grown*:ab,ti (114,744) #13 #10 OR #11 OR #12 (5,881,581) #14 #9 AND #13 (117,152) #15 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #16 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225) #17 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,624) #18 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (205) #19 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (535) #20 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (891) #21 'rituximab'/exp (38,397) #22 rituximab:ab,ti (19,001) #23 mabthera:ab,ti (242) #24 rituxan:ab,ti (353) #25 rituxin:ab,ti (8) #26 reditux:ab,ti (3) #27 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #28 (conventional NEAR/5 treatment):ab,ti AND strateg*:ab,ti (1,758) #29 (novel NEAR/5 drug*):ab,ti AND target*:ab,ti (9,255) #30 'radiotherapy'/exp (383,284) #31 radiotherap*:ab,ti (156,041) #32 (irradiation NEAR/5 therap*):ab,ti (5,973) #33 (irradiation NEAR/5 treatment):ab,ti (8,950) #34 (radiation NEAR/5 therap*):ab,ti (76,664) #35 (radiation NEAR/5 treatment):ab,ti (24,969) #36 (radiolog* NEAR/5 therap*):ab,ti (4,128) #37 (roentgen NEAR/5 therap*):ab,ti (781) #38 (roentgen NEAR/5 treatment):ab,ti (305) #39 ('x ray' NEAR/5 therap*):ab,ti (2,336) #40 (x NEAR/5 radiotherap*):ab,ti (587) #41 ('x ray' NEAR/5 treatment):ab,ti (2,223) #42 'monoclonal antibody'/exp (333,644) #43 (antibod* NEAR/5 monoclonal):ab,ti (188,773) #44 'methotrexate'/exp (130,207) #45 methotrexate:ab,ti (42,755) #46 amethopterin:ab,ti (380) #47 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 (938,401)

	#48 #14 AND #47 (27,874) #49 #50 #14 AND #47 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (1,321)
# de referencias identificadas	1321
# de referencias sin duplicados	1321

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	02/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees 177 #2 (large near/5 cell near/5 lymphoma* near/5 diffuse):ab,ti 258 #3 (histiocytic near/5 lymphoma*):ab,ti 48 #4 dlbcl:ab,ti 100 #5 (primary near/5 nervous near/5 system near/5 lymphoma):ab,ti 18 #6 MeSH descriptor: [Nervous System Neoplasms] explode all trees 1684 #7 (nervous near/5 system near/5 neoplasm*):ab,ti 6 #8 (nervous near/5 system near/5 tumor*):ab,ti 24 #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 2096 #10 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees 1233 #11 adult*:ab,ti 45632 #12 grown*:ab,ti 319 #13 #10 or #11 or #12 47006 #14 #9 and #13 177 #15 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees 10931 #16 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti 3 #17 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti 1 #18 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti 35 #19 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ab,ti 4 #20 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ab,ti 27 #21 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ab,ti 13 #22 (chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti 2338 #23 rituximab:ab,ti 846

	#24 mabthera:ab,ti 36 #25 ritux?n:ab,ti 21 #26 reditux:ab,ti 0 #27 (idec near/5 c2b8):ab,ti 5 #28 (conventional near/5 treatment near/5 strateg*):ab,ti 38 #29 (novel near/5 drug* near/5 target*):ab,ti 10 #30 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees 5182 #31 radiotherap*:ab,ti 8889 #32 (irradiation near/5 therap*):ab,ti 333 #33 (irradiation near/5 treatment):ab,ti 471 #34 (radiation near/5 therap*):ab,ti 3277 #35 (radiation near/5 treatment):ab,ti 989 #36 (radiolog* near/5 therap*):ab,ti 149 #37 (roentgen near/5 therap*):ab,ti 3 #38 (roentgen near/5 treatment):ab,ti 3 #39 (x-ray near/5 therap*):ab,ti 83 #40 (x-ray near/5 treatment):ab,ti 128 #41 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees 5031 #42 (antibod* near/5 monoclonal):ab,ti 2225 #43 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees 2817 #44 (methotrexate):ab,ti 3879 #45 (amethopterin):ab,ti 2 #46 #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 32299 #47 #14 and #46 in Trials 93
# de referencias identificadas	93
# de referencias sin duplicados	93

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad del PET-SCAN versus TAC para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en individuos mayores de 18 años con linfoma B difuso de células grandes?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	27/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción

Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistematicas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ (14136) #2 (large adj5 cell adj5 lymphoma$ adj5 diffuse).tw. (8431) #3 (histiocytic adj5 lymphoma$).tw. (1407) #4 dlbcl.tw. (2941) #5 1 or 2 or 3 or 4 (18930) #6 exp Adult/ (5636979) #7 adult$.tw. (834178) #8 grown$.tw. (113819) #9 6 or 7 or 8 (6164763) #10 5 and 9 (11055) #11 exp Positron-Emission Tomography/ (32325) #12 (positron adj5 emission adj5 tomograph$).tw. (36618) #13 (pet adj5 ct).tw. (12197) #14 (pet adj5 scan$).tw. (9955) #15 (spect adj5 ct).tw. (2656) #16 exp Tomography, X-Ray Computed/ (302165) #17 (compute$ adj5 tomograph$).tw. (188597) #18 (cat adj5 x-ray).tw. (70) #19 (cat adj5 scan$).tw. (1303) #20 (ct adj5 scan$).tw. (70456) #21 (ct adj5 x-ray).tw. (5492) #22 tomodensitometry.tw. (584) #23 cine-ct.tw. (139) #24 (emi adj5 scan$).tw. (298) #25 (electron adj5 beam adj5 tomograph$).tw. (1460) #26 or/11-25 (442227) #27 10 and 26 (1137) #28 limit 27 to "reviews (maximizes specificity)" (6)
# de referencias identificadas	6
# de referencias sin duplicados	5

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	27/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistematicas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'large cell lymphoma'/exp (16,929) #2 ('large cell' NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (6,496) #3 (histiocytic NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (1,527) #4 dlbcl:ab,ti (5,127)

	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (21,275) #6 'adult'/exp (4,348,106) #7 adult*:ab,ti (935,932) #8 grown*:ab,ti (111,671) #9 #6 OR #7 OR #8 (4,965,794) #10 #5 AND #9 (7,592) #11 'positron emission tomography'/exp (76,687) #12 (positron NEAR/5 emission):ab,ti AND tomograph*:ab,ti (41,591) #13 (pet NEAR/5 ct):ab,ti (20,339) #14 (spect NEAR/5 ct):ab,ti (4,301) #15 'computer assisted tomography'/exp (567,163) #16 (pet NEAR/5 scan*):ab,ti (16,109) #17 'computed tomography scanner'/exp (6,891) #18 (compute* NEAR/5 tomograph*):ab,ti (211,858) #19 (cat NEAR/5 'x ray'):ab,ti (90) #20 (cat NEAR/5 scan*):ab,ti (1,712) #21 (ct NEAR/5 scan*):ab,ti (95,544) #22 (ct NEAR/5 'x ray'):ab,ti (6,999) #23 tomodensitometry:ab,ti (675) #24 'cine ct':ab,ti (155) #25 (emi NEAR/5 scan*):ab,ti (407) #26 (electron NEAR/5 beam):ab,ti AND tomograph*:ab,ti (1,704) #27 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 (669,008) #28 #10 AND #27 (1,334) #29 #10 AND #27 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	27/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistematicas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees (164) #2 (large near/5 cell near/5 lymphoma* near/5 diffuse):ab,ti (227)

	#3 (histiocytic near/5 lymphoma*):ab,ti (47) #4 (dlbcl):ab,ti (81) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (354) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #7 (adult*):ab,ti (39160) #8 (grown*):ab,ti (279) #9 #6 or #7 or #8 (40570) #10 #5 and #9 (33) #11 MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees (858) #12 (positron near/5 emission near/5 tomograph*):ti,ab (1186) #13 (pet near/5 ct):ti,ab (220) #14 (pet near/5 scan*):ti,ab (293) #15 (spect near/5 ct):ti,ab (38) #16 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees (34799 #17 (compute* near/5 tomograph*):ti,ab (3891) #18 (cat near/5 x-ray):ti,ab (1) #19 (cat near/5 scan*):ti,ab (16) #20 (ct near/5 scan*):ti,ab (1203) #21 (ct near/5 x-ray):ti,ab (95) #22 tomodensitometry:ti,ab (2) #23 cine-ct:ti,ab (3) #24 (emi near/5 scan*):ti,ab (0) #25 (electron near/5 beam near/5 tomograph*):ti,ab (56) #26 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 (7365) #27 #10 and #26 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	NO APLICA

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	29/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios - Dx
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ (14160)

	#2 (large adj5 cell adj5 lymphoma$ adj5 diffuse).tw. (8468) #3 (histiocytic adj5 lymphoma$).tw. (1407) #4 dlbcl.tw. (2962) #5 1 or 2 or 3 or 4 (18973) #6 exp Adult/ (5646889) #7 adult$.tw. (836328) #8 grown$.tw. (114018) #9 6 or 7 or 8 (6175838) #10 5 and 9 (11083) #11 exp Positron-Emission Tomography/ (32447) #12 (positron adj5 emission adj5 tomograph$).tw. (36702) #13 (pet adj5 ct).tw. (12254) #14 (pet adj5 scan$).tw. (9986) #15 (spect adj5 ct).tw. (2664) #16 exp Tomography, X-Ray Computed/ (302713) #17 (compute$ adj5 tomograph$).tw. (189070) #18 (cat adj5 x-ray).tw. (70) #19 (cat adj5 scan$).tw. (1306) #20 (ct adj5 scan$).tw. (70620) #21 (ct adj5 x-ray).tw. (5522) #22 tomodensitometry.tw. (585) #23 cine-ct.tw. (141) #24 (emi adj5 scan$).tw. (298) #25 (electron adj5 beam adj5 tomograph$).tw. (1461) #26 or/11-25 (443188) #27 10 and 26 (1140) #28 limit 27 to "diagnosis (maximizes specificity)" (15)
# de referencias identificadas	15
# de referencias sin duplicados	14

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	29/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios - Dx
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'large cell lymphoma'/exp (16,946) #2 ('large cell' NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (6,496) #3 (histiocytic NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (1,527) #4 dlbcl:ab,ti (5,131) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (21,293) #6 'adult'/exp (4,349,664) #7 adult*:ab,ti (936,307)

	#8 grown*:ab,ti (111,706) #9 #6 OR #7 OR #8 (4,967,579) #10 #5 AND #9 (7,599) #11 'positron emission tomography'/exp (76,723) #12 (positron NEAR/5 emission):ab,ti AND tomograph*:ab,ti (41,602) #13 (pet NEAR/5 ct):ab,ti (20,352) #14 (spect NEAR/5 ct):ab,ti (4,303) #15 'computer assisted tomography'/exp (567,496) #16 (pet NEAR/5 scan*):ab,ti (16,114) #17 'computed tomography scanner'/exp (6,912) #18 (compute* NEAR/5 tomograph*):ab,ti (211,951) #19 (cat NEAR/5 'x ray'):ab,ti (90) #20 (cat NEAR/5 scan*):ab,ti (1,712) #21 (ct NEAR/5 scan*):ab,ti (95,566) #22 (ct NEAR/5 'x ray'):ab,ti (7,000) #23 tomodensitometry:ab,ti (675) #24 'cine ct':ab,ti (155) #25 (emi NEAR/5 scan*):ab,ti (407) #26 (electron NEAR/5 beam):ab,ti AND tomograph*:ab,ti (1,704) #27 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 (669,375) #28 #10 AND #27 (1,336) #29 [randomized controlled trial]/lim (330,502) #30 [controlled clinical trial]/lim (502,344) #31 specificity:ab,ti (365,506) #32 #29 OR #30 OR #31 (859,201) #33 #28 AND #32 (36) #34 #28 AND #32 AND [embase]/lim (35)
# de referencias identificadas	35
# de referencias sin duplicados	35

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	29/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios - Trials
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees (164) #2 (large near/5 cell near/5 lymphoma* near/5 diffuse):ab,ti

	(227) #3 (histiocytic near/5 lymphoma*):ab,ti (47) #4 (dlbcl):ab,ti (81) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (354) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #7 (adult*):ab,ti (39160) #8 (grown*):ab,ti (279) #9 #6 or #7 or #8 (40570) #10 #5 and #9 (33) #11 MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees (858) #12 (positron near/5 emission near/5 tomograph*):ti,ab (1186) #13 (pet near/5 ct):ti,ab (220) #14 (pet near/5 scan*):ti,ab (293) #15 (spect near/5 ct):ti,ab (38) #16 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees (3479) #17 (compute* near/5 tomograph*):ti,ab (3891) #18 (cat near/5 x-ray):ti,ab (1) #19 (cat near/5 scan*):ti,ab (16) #20 (ct near/5 scan*):ti,ab (1203) #21 (ct near/5 x-ray):ti,ab (95) #22 tomodensitometry:ti,ab (2) #23 cine-ct:ti,ab (3) #24 (emi near/5 scan*):ti,ab (0) #25 (electron near/5 beam near/5 tomograph*):ti,ab (56) #26 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 (7365) #27 #10 and #26 in Trials (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 5. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande primario del Sistema Nervioso Central?

Términos clave sugeridos para el diseño de las estrategias de búsqueda						
Población		**Intervención(es)**		**Comparador(es)**		**Resultado(s)**
Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes	**Y**	Quimioterapia y/o Radioterapia	**Y**	Altas dosis de metrotexate	**Y**	Superviviencia global Superviviencia libre de enfermedad Superviviencia libre de evento Eventos adversos Mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM)
Adults		• Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols		Methotrexate,		Survival rate

		• Antibodies, Monoclonal, rituximab				
Diffuse large cell B lymphoma		• Conventional treatment strategies • Novel Drugs Targeting • Antineoplastic Agents, Combined • Agent, Combined Antineoplastic • Agents, Combined Antineoplastic • Antineoplastic Agent, Combined • Combined Antineoplastic Agent • Drug Combinations, Antineoplastic • Antineoplastic Drug Combinations • Antineoplastic Drug Combination • Combinations, Antineoplastic Drug • Drug Combination, Antineoplastic • Combined Antineoplastic Agents • Anticancer Drug Combinations • Anticancer Drug Combination • Drug Combination, Anticancer • Drug Combinations, Anticancer • Antineoplastic Combined Chemotherapy Regimens • Antineoplastic Chemotherapy Protocols • Antineoplastic Chemotherapy Protocol				Mortality

		• Chemotherapy Protocol, Antineoplastic • Protocol, Antineoplastic Chemotherapy • Protocols, Antineoplastic Chemotherapy • Chemotherapy Protocols, Antineoplastic • Cancer Chemotherapy Protocols • Cancer Chemotherapy Protocol • Chemotherapy Protocol, Cancer • Chemotherapy Protocols, Cancer • Protocol, Cancer • Chemotherapy Protocols, Cancer Chemotherapy				
Lymphoma, Lymphoma diffuse large cell B		Radiotherapy				Adverse effect
Lymphoma diffuse large cell B						disease free survival
Nervous system						relapsed disease

Pregunta 6. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de evento en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Mediastino?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	28/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ (13893) 2 (large adj5 cell adj5 lymphoma$ adj5 diffuse).tw. (8226) 3 (histiocytic adj5 lymphoma$).tw. (1386) 4 dlbcl.tw. (2875) 5 (primary adj5 mediastin$ adj5 cell adj5 lymphoma).tw. (275)

	6 exp Mediastinal Neoplasms/ (11918) 7 (mediastin$ adj5 neoplasm$).tw. (425) 8 (mediastin$ adj5 cancer$).tw. (1142) 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (31137) 10 exp Adult/ (5517183) 11 adult$.tw. (804646) 12 grown$.tw. (110487) 13 10 or 11 or 12 (6030681) 14 9 and 13 (18546) 15 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (103560) 16 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (1) 17 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (1) 18 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) 19 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) 20 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (140) 21 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) 22 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (189) 23 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (185) 24 (chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (16148) 25 (conventional adj5 treatment adj5 strateg$).tw. (240) 26 (novel adj5 drug$ adj5 target$).tw. (3565) 27 rituximab.tw. (10451) 28 mabthera.tw. (131) 29 ritux?n.tw. (223) 30 reditux.tw. (1) 31 (idec adj5 c2b8).tw. (52) 32 (chop adj5 chemotherap$).tw. (1218) 33 (chop adj5 protocol$).tw. (130) 34 (chop adj5 treatment).tw. (500) 35 exp Antineoplastic Protocols/ (103878) 36 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) 37 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (449) 38 exp Doxorubicin/ (42541) 39 doxorubicin$.tw. (27630) 40 adriablastin$.tw. (69) 41 exp Prednisone/ (34396) 42 prednisone.tw. (21123) 43 exp Vincristine/ (20162) 44 vincristin$.tw. (15543) 45 exp Cyclophosphamide/ (46800) 46 cyclophospha$.tw. (39270) 47 exp Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived/ (10834) 48 (murine adj5 derived adj5 monoclonal adj5 antibodies).tw. (23) 49 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or

	40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 (234453) 50 14 and 49 (3622) 51 limit 50 to "reviews (maximizes specificity)" (13)
# de referencias identificadas	13
# de referencias sin duplicados	13

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	28/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'large cell lymphoma'/exp (18,433) #2 ('large cell' NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (6,668) #3 (histiocytic NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (1,530) #4 dlbcl:ab,ti (5,808) #5 (primary NEAR/5 mediastin*):ab,ti AND (cell NEAR/5 lymphoma):ab,ti (538) #6 'mediastinum cancer'/exp (2,140) #7 (mediastin* NEAR/5 neoplasm*):ab,ti (505) #8 (mediastin* NEAR/5 cancer*):ab,ti (1,631) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (26,940) #10 'adult'/exp (5,286,620) #11 adult*:ab,ti (973,078) #12 grown*:ab,ti (114,717) #13 #10 OR #11 OR #12 (5,878,947) #14 #9 AND #13 (12,212) #15 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #16 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #17 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #18 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225) #19 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,622) #20 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (535) #21 (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (22,696) #22 (conventional NEAR/5 treatment):ab,ti AND strateg*:ab,ti (1,757) #23 (novel NEAR/5 drug*):ab,ti AND target*:ab,ti (9,254) #24 'rituximab'/exp (38,352) #25 rituximab:ab,ti (18,988) #26 mabthera:ab,ti (242) #27 rituxan:ab,ti (353)

	#28 rituxin:ab,ti (8) #29 reditux:ab,ti (3) #30 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #31 (chop NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,038) #32 (chop NEAR/5 protocol*):ab,ti (175) #33 (chop NEAR/5 treatment):ab,ti (872) #34 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (57) #35 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,719) #36 'cancer chemotherapy'/exp (254,667) #37 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (50,626) #38 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,082) #39 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (838) #40 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #41 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13,566) #42 'doxorubicin'/exp (135,031) #43 doxorubicin*:ab,ti (34,675) #44 adriablastin*:ab,ti (82) #45 'prednisone'/exp (132,512) #46 prednisone:ab,ti #47 'vincristine'/exp (82,113) #48 vincristin*:ab,ti (19,185) #49 'cyclophosphamide'/exp (166,381) #50 cyclophospha*:ab,ti (51,188) #51 (murine NEAR/5 derived):ab,ti AND (monoclonal NEAR/5 antibod*):ab,ti (217) #52 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (891) #53 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 (594,795) #54 #14 AND #53 (5,709) #55 #14 AND #53 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (17)
# de referencias identificadas	17
# de referencias sin duplicados	17

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	28/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida

Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees 175 #2 (large near/5 cell near/5 lymphoma* near/5 diffuse):ab,ti 256 #3 (histiocytic near/5 lymphoma*):ab,ti 48 #4 dlbcl:ab,ti 99 #5 (primary near/5 mediastin* near/5 cell near/5 lymphoma):ab,ti 7 #6 MeSH descriptor: [Mediastinal Neoplasms] explode all trees 67 #7 (mediastin* near/5 neoplasm*):ab,ti 3 #8 (mediastin* near/5 cancer*):ab,ti 49 #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 497 #10 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees 1192 #11 adult*:ab,ti 44999 #12 grown*:ab,ti 314 #13 #10 or #11 or #12 46329 #14 #9 and #13 39 #15 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees 10869 #16 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti 2 #17 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti 0 #18 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti 3 #19 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti 1 #20 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti 35 #21 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ab,ti 4 #22 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ab,ti 27 #23 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees 10881 #24 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ab,ti 13 #25 (chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti 2323 #26 (conventional near/5 treatment near/5 strateg*):ab,ti 38 #27 (novel near/5 drug* near/5 target*):ab,ti 10 #28 rituximab:ab,ti 826 #29 mabthera:ab,ti 35 #30 ritux?n:ab,ti 21 #31 reditux:ab,ti 0 #32 (idec near/5 c2b8):ab,ti 5 #33 (chop near/5 chemotherap*):ab,ti 167 #34 (chop near/5 protocol*):ab,ti 12

	#35 (chop near/5 treatment):ab,ti 125 #36 (antineoplastic near/5 protocol*):ab,ti 11 #37 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ab,ti 61 #38 MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees 3365 #39 doxorubicin*:ab,ti 2810 #40 adriablastin*:ab,ti 6 #41 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees 2825 #42 vincristin*:ab,ti 1990 #43 prednisone:ab,ti 3603 #44 MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees 1809 #45 cyclophospha*:ab,ti 5157 #46 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees 3888 #47 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived] explode all trees 561 #48 (murine near/5 derived near/5 monoclonal near/5 antibodies):ab,ti 1 #49 #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 20631 #50 #14 and #49 34 #51 #50 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews 1
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	28/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ (13893) 2 (large adj5 cell adj5 lymphoma$ adj5 diffuse).tw. (8226) 3 (histiocytic adj5 lymphoma$).tw. (1386) 4 dlbcl.tw. (2875) 5 (primary adj5 mediastin$ adj5 cell adj5 lymphoma).tw. (275) 6 exp Mediastinal Neoplasms/ (11918)

	7 (mediastin$ adj5 neoplasm$).tw. (425) 8 (mediastin$ adj5 cancer$).tw. (1142) 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (31137) 10 exp Adult/ (5517183) 11 adult$.tw. (804646) 12 grown$.tw. (110487) 13 10 or 11 or 12 (6030681) 14 9 and 13 (18546) 15 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (103560) 16 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (1) 17 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (1) 18 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) 19 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) 20 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (140) 21 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) 22 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (189) 23 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (185) 24 (chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (16148) 25 (conventional adj5 treatment adj5 strateg$).tw. (240) 26 (novel adj5 drug$ adj5 target$).tw. (3565) 27 rituximab.tw. (10451) 28 mabthera.tw. (131) 29 ritux?n.tw. (223) 30 reditux.tw. (1) 31 (idec adj5 c2b8).tw. (52) 32 (chop adj5 chemotherap$).tw. (1218) 33 (chop adj5 protocol$).tw. (130) 34 (chop adj5 treatment).tw. (500) 35 exp Antineoplastic Protocols/ (103878) 36 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) 37 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (449) 38 exp Doxorubicin/ (42541) 39 doxorubicin$.tw. (27630) 40 adriablastin$.tw. (69) 41 exp Prednisone/ (34396) 42 prednisone.tw. (21123) 43 exp Vincristine/ (20162) 44 vincristin$.tw. (15543) 45 exp Cyclophosphamide/ (46800) 46 cyclophospha$.tw. (39270) 47 exp Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived/ (10834) 48 (murine adj5 derived adj5 monoclonal adj5 antibodies).tw. (23) 49 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 (234453)

	50 14 and 49 (3622) 51 limit 50 to "therapy (maximizes specificity)" (162)
# de referencias identificadas	162
# de referencias sin duplicados	154

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	28/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'large cell lymphoma'/exp (18,433) #2 ('large cell' NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (6,668) #3 (histiocytic NEAR/5 lymphoma*):ab,ti (1,530) #4 dlbcl:ab,ti (5,808) #5 (primary NEAR/5 mediastin*):ab,ti AND (cell NEAR/5 lymphoma):ab,ti (538) #6 'mediastinum cancer'/exp (2,140) #7 (mediastin* NEAR/5 neoplasm*):ab,ti (505) #8 (mediastin* NEAR/5 cancer*):ab,ti (1,631) #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (26,940) #10 'adult'/exp (5,286,620) #11 adult*:ab,ti (973,078) #12 grown*:ab,ti (114,717) #13 #10 OR #11 OR #12 (5,878,947) #14 #9 AND #13 (12,212) #15 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #16 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #17 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #18 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225) #19 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,622) #20 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (535) #21 (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (22,696) #22 (conventional NEAR/5 treatment):ab,ti AND strateg*:ab,ti (1,757) #23 (novel NEAR/5 drug*):ab,ti AND target*:ab,ti (9,254) #24 'rituximab'/exp (38,352) #25 rituximab:ab,ti (18,988) #26 mabthera:ab,ti (242) #27 rituxan:ab,ti (353) #28 rituxin:ab,ti (8)

	#29 reditux:ab,ti (3) #30 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #31 (chop NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,038) #32 (chop NEAR/5 protocol*):ab,ti (175) #33 (chop NEAR/5 treatment):ab,ti (872) #34 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (57) #35 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,719) #36 'cancer chemotherapy'/exp (254,667) #37 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (50,626) #38 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,082) #39 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (838) #40 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #41 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13,566) #42 'doxorubicin'/exp (135,031) #43 doxorubicin*:ab,ti (34,675) #44 adriablastin*:ab,ti (82) #45 'prednisone'/exp (132,512) #46 prednisone:ab,ti #47 'vincristine'/exp (82,113) #48 vincristin*:ab,ti (19,185) #49 'cyclophosphamide'/exp (166,381) #50 cyclophospha*:ab,ti (51,188) #51 (murine NEAR/5 derived):ab,ti AND (monoclonal NEAR/5 antibod*):ab,ti (217) #52 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (891) #53 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 (594,795) #54 #14 AND #53 (5,709) #55 #14 AND #53 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (246)
# de referencias identificadas	246
# de referencias sin duplicados	246

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	28/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees 175 #2 (large near/5 cell near/5 lymphoma* near/5 diffuse):ab,ti 256 #3 (histiocytic near/5 lymphoma*):ab,ti 48 #4 dlbcl:ab,ti 99 #5 (primary near/5 mediastin* near/5 cell near/5 lymphoma):ab,ti 7 #6 MeSH descriptor: [Mediastinal Neoplasms] explode all trees 67 #7 (mediastin* near/5 neoplasm*):ab,ti 3 #8 (mediastin* near/5 cancer*):ab,ti 49 #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 497 #10 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees 1192 #11 adult*:ab,ti 44999 #12 grown*:ab,ti 314 #13 #10 or #11 or #12 46329 #14 #9 and #13 39 #15 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees 10869 #16 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti 2 #17 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti 0 #18 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti 3 #19 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti 1 #20 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti 35 #21 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ab,ti 4 #22 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ab,ti 27 #23 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees 10881 #24 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ab,ti 13 #25 (chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti 2323 #26 (conventional near/5 treatment near/5 strateg*):ab,ti 38 #27 (novel near/5 drug* near/5 target*):ab,ti 10 #28 rituximab:ab,ti 826 #29 mabthera:ab,ti 35 #30 ritux?n:ab,ti 21 #31 reditux:ab,ti 0 #32 (idec near/5 c2b8):ab,ti 5 #33 (chop near/5 chemotherap*):ab,ti 167 #34 (chop near/5 protocol*):ab,ti 12 #35 (chop near/5 treatment):ab,ti 125 #36 (antineoplastic near/5 protocol*):ab,ti 11

	#37 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ab,ti 61 #38 MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees 3365 #39 doxorubicin*:ab,ti 2810 #40 adriablastin*:ab,ti 6 #41 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees 2825 #42 vincristin*:ab,ti 1990 #43 prednisone:ab,ti 3603 #44 MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees 1809 #45 cyclophospha*:ab,ti 5157 #46 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees 3888 #47 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived] explode all trees 561 #48 (murine near/5 derived near/5 monoclonal near/5 antibodies):ab,ti 1 #49 #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 20631 #50 #14 and #49 34 #51 #50 in Trials 33
# de referencias identificadas	33
# de referencias sin duplicados	33

10.5.2. Bitácoras de búsqueda linfoma Folicular

Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	23/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Follicular/ (4282) #2 (follic$ adj5 lympho$).tw. (9763)

	#3 (nodular adj5 lympho$).tw. (1843) #4 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (177) #5 1 or 2 or 3 or 4 (12678) #6 exp Adult/ (5396830) #7 adult$.tw. (777187) #8 grown$.tw. (107852) #9 6 or 7 or 8 (5894269) #10 5 and 9 (6321) #11 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (36152) #12 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1653) #13 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (669) #14 carcinochemotherap*.tw. (4) #15 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (9826) #16 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (101174) #17 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) #18 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) #19 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (137) #20 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) #21 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (185) #22 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (180) #23 exp Antineoplastic Agents/ (806167) #24 (antineoplastic adj5 agent$).tw. (4594) #25 (antineoplastic adj5 drug$).tw. (2673) #26 (anticancer adj5 agent$).tw. (12054) #27 (anticancer adj5 drug$).tw. (16802) #28 (antitumor adj5 agent$).tw. (7423) #29 (antitumor adj5 drug$).tw. (4269) #30 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (1946) #31 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (2725) #32 exp Antineoplastic Protocols/ (101484) #33 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) #34 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (437) #35 rituximab.tw. (9902) #36 mabthera.tw. (127) #37 ritux?n.tw. (221) #38 reditux.tw. (0) #39 (idec adj5 c2b8).tw. (52) #40 (involved adj5 field adj5 radi$).tw. (799) #41 ifrt.tw. (105) #42 (r-chop adj5 chemotherap$).tw. (172) #43 (r-chop adj5 protocol$).tw. (16) #44 or ¿/11-43 {Incluyendo términos relacionados} (440) #45 or/11-43 (867608) #46 10 and 45 (1466) #47 limit 46 to "reviews (maximizes specificity)" (11)

# de referencias identificadas	11
# de referencias sin duplicados	11

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	23/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'follicular lymphoma'/exp (9,244) #2 (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12,615) #3 (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2,322) #4 (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (17,796) #6 'adult'/exp (5,193,599) #7 adult*:ab,ti (947,090) #8 grown*:ab,ti (112,547) #9 #6 OR #7 OR #8 (5,777,529) #10 #5 AND #9 (6,428) #11 'cancer chemotherapy'/exp (249,255) #12 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (48,802) #13 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,026) #14 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (832) #15 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #16 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13,047) #17 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (68) #18 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (223) #19 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,578) #20 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (201) #21 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (523) #22 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (837) #23 'antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent' (1,414,085) #24 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,506) #25 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,249) #26 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,588) #27 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (20,124) #28 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,877) #29 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,972) #30 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9,369) #31 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (17,185)

	#32 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (54) #33 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,656) #34 'rituximab'/exp (36,532) #35 rituximab:ab,ti (17,766) #36 mabthera:ab,ti (231) #37 rituxan:ab,ti (341) #38 rituxan:ab,ti (341) #39 reditux:ab,ti (1) #40 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #41 (involved NEAR/5 field):ab,ti AND radi*:ab,ti (1,547) #42 ifrt:ab,ti (260) #43 ('r chop' NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (462) #44 ('r chop' NEAR/5 protocol*):ab,ti (37) #45 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 (1,478,259) #46 #10 AND #45 (2,469) #47 #10 AND #45 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (16)
# de referencias identificadas	16
# de referencias sin duplicados	16

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	23/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (145) #2 (follic* near/5 lympho*):ti,ab (370) #3 (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) #4 (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (420) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #7 adult*:ti,ab (40051) #8 grown*:ti,ab (281) #9 #6 or #7 or #8 (41463) #10 #5 and #9 (18) #11 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4401)

	#12 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (57) #13 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (42) #14 carcinochemotherap*:ti,ab (0) #15 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (776) #16 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10632) #17 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #18 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #19 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (29) #20 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #21 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27) #22 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #23 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9666) #24 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (107) #25 (antineoplastic near/5 drug*):ti,ab (31) #26 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (96) #27 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (168) #28 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (50) #29 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (24) #30 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (87) #31 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (100) #32 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10644) #33 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #34 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (52) #35 rituximab:ti,ab (721) #36 mabthera:ti,ab (34) #37 ritux?n:ti,ab (21) #38 reditux:ti,ab (0) #39 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) #40 (involved near/5 field near/5 radi*):ti,ab (163) #41 (ifrt):ti,ab (21) #42 (r-chop near/5 chemotherap*):ti,ab (22) #43 (r-chop near/5 protocol*):ti,ab (0) #44 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 (21955) #45 #10 and #44 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	23/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios – Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Follicular/ (4282) #2 (follic$ adj5 lympho$).tw. (9763) #3 (nodular adj5 lympho$).tw. (1843) #4 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (177) #5 1 or 2 or 3 or 4 (12678) #6 exp Adult/ (5396830) #7 adult$.tw. (777187) #8 grown$.tw. (107852) #9 6 or 7 or 8 (5894269) #10 5 and 9 (6321) #11 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (36152) #12 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1653) #13 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (669) #14 carcinochemotherap*.tw. (4) #15 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (9826) #16 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (101174) #17 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) #18 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) #19 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (137) #20 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) #21 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (185) #22 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (180) #23 exp Antineoplastic Agents/ (806167) #24 (antineoplastic adj5 agent$).tw. (4594) #25 (antineoplastic adj5 drug$).tw. (2673) #26 (anticancer adj5 agent$).tw. (12054) #27 (anticancer adj5 drug$).tw. (16802) #28 (antitumor adj5 agent$).tw. (7423) #29 (antitumor adj5 drug$).tw. (4269) #30 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (1946) #31 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (2725) #32 exp Antineoplastic Protocols/ (101484) #33 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44)

	#34 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (437) #35 rituximab.tw. (9902) #36 mabthera.tw. (127) #37 ritux?n.tw. (221) #38 reditux.tw. (0) #39 (idec adj5 c2b8).tw. (52) #40 (involved adj5 field adj5 radi$).tw. (799) #41 ifrt.tw. (105) #42 (r-chop adj5 chemotherap$).tw. (172) #43 (r-chop adj5 protocol$).tw. (16) #44 or ¿/11-43 {Incluyendo términos relacionados} (440) #45 or/11-43 (867608) #46 10 and 45 (1466) #47 limit 46 to "therapy (maximizes specificity)" (114)
# de referencias identificadas	114
# de referencias sin duplicados	113

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	23/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios – Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'follicular lymphoma'/exp (9,244) #2 (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12,615) #3 (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2,322) #4 (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (17,796) #6 'adult'/exp (5,193,599) #7 adult*:ab,ti (947,090) #8 grown*:ab,ti (112,547) #9 #6 OR #7 OR #8 (5,777,529) #10 #5 AND #9 (6,428) #11 'cancer chemotherapy'/exp (249,255) #12 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (48,802) #13 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,026) #14 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (832) #15 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #16 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13,047) #17 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (68) #18 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (223)

	#19 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,578) #20 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (201) #21 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (523) #22 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (837) #23 'antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent' (1,414,085) #24 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,506) #25 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,249) #26 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,588) #27 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (20,124) #28 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,877) #29 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,972) #30 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9,369) #31 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (17,185) #32 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (54) #33 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,656) #34 'rituximab'/exp (36,532) #35 rituximab:ab,ti (17,766) #36 mabthera:ab,ti (231) #37 rituxan:ab,ti (341) #38 rituxan:ab,ti (341) #39 reditux:ab,ti (1) #40 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #41 (involved NEAR/5 field):ab,ti AND radi*:ab,ti (1,547) #42 ifrt:ab,ti (260) #43 ('r chop' NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (462) #44 ('r chop' NEAR/5 protocol*):ab,ti (37) #45 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 (1,478,259) #46 #10 AND #45 (2,469) #47 #10 AND #45 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (253)
# de referencias identificadas	253
# de referencias sin duplicados	253

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	23/01/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente

Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios – Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (145) #2 (follic* near/5 lympho*):ti,ab (370) #3 (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) #4 (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (420) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #7 adult*:ti,ab (40051) #8 grown*:ti,ab (281) #9 #6 or #7 or #8 (41463) #10 #5 and #9 (18) #11 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4401) #12 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (57) #13 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (42) #14 carcinochemotherap*:ti,ab (0) #15 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (776) #16 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10632) #17 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #18 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #19 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (29) #20 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #21 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27) #22 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #23 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9666) #24 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (107) #25 (antineoplastic near/5 drug*):ti,ab (31) #26 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (96) #27 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (168) #28 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (50) #29 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (24) #30 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (87) #31 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (100) #32 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10644) #33 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #34 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (52) #35 rituximab:ti,ab (721) #36 mabthera:ti,ab (34) #37 ritux?n:ti,ab (21) #38 reditux:ti,ab (0) #39 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) #40 (involved near/5 field near/5 radi*):ti,ab (163)

	#41 (ifrt):ti,ab (21) #42 (r-chop near/5 chemotherap*):ti,ab (22) #43 (r-chop near/5 protocol*):ti,ab (0) #44 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 (21955) #45 #10 and #44 in Trials(11)
# de referencias identificadas	11
# de referencias sin duplicados	11

Pregunta 8. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	22/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Follicular/ (4555) #2 (follic$ adj5 lympho$).tw. (10371) #3 (nodular adj5 lympho$).tw. (1886) #4 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (177) #5 1 or 2 or 3 or 4 (13354) #6 exp Adult/ (5636979) #7 adult$.tw. (833236) #8 grown$.tw. (113508) #9 6 or 7 or 8 (6163515) #10 5 and 9 (6624) #11 exp Positron-Emission Tomography/ (32325) #12 (positron adj5 emission adj5 tomograph$).tw. (36563) #13 (pet adj5 ct).tw. (12161) #14 (pet adj5 scan$).tw. (9944) #15 (spect adj5 ct).tw. (2648) #16 exp Tomography, X-Ray Computed/ (302165) #17 (compute$ adj5 tomograph$).tw. (188357) #18 (cat adj5 x-ray).tw. (70) #19 (cat adj5 scan$).tw. (1302)

	#20 (ct adj5 scan$).tw. (70380) #21 (ct adj5 x-ray).tw. (5484) #22 tomodensitometry.tw. (583) #23 cine-ct.tw. (139) #24 (emi adj5 scan$).tw. (298) #25 (electron adj5 beam adj5 tomograph$).tw. (1460) #26 or/11-25 (441887) #27 10 and 26 (440) #28 limit 27 to "reviews (maximizes specificity)" (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	NO APLICA

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	22/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'follicular lymphoma'/exp (8,995) #2 (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12,393) #3 (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2,309) #4 (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (17,523) #6 'adult'/exp (4,345,703) #7 adult*:ab,ti (934,896) #8 grown*:ab,ti (111,625) #9 #6 OR #7 OR #8 (4,963,111) #10 #5 AND #9 (5,479) #11 'positron emission tomography'/exp (76,503) #12 (positron NEAR/5 emission):ab,ti AND tomograph*:ab,ti (41,490) #13 (pet NEAR/5 ct):ab,ti (20,170) #14 (pet NEAR/5 scan*):ab,ti (15,994) #15 (spect NEAR/5 ct):ab,ti (4,290) #16 'computer assisted tomography'/exp (566,116) #17 'computed tomography scanner'/exp (6,851) #18 (compute* NEAR/5 tomograph*):ab,ti (211,466) #19 (cat NEAR/5 'x ray'):ab,ti (90) #20 (cat NEAR/5 scan*):ab,ti (1,712) #21 (ct NEAR/5 scan*):ab,ti (95,193) #22 (ct NEAR/5 'x ray'):ab,ti (6,970) #23 tomodensitometry:ab,ti (675) #24 (emi NEAR/5 scan*):ab,ti (407)

	#25 (electron NEAR/5 beam):ab,ti AND tomograph*:ab,ti (1,703) #26 'cine ct':ab,ti (155) #27 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 (667,768) #28 #10 AND #27 (589) #29 #10 AND #27 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	NO APLICA

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	22/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (139) #2 (follic* near/5 lympho*):ti,ab (365) #3 (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) #4 (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (415) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #7 adult*:ti,ab (39155) #8 grown*:ti,ab (279) #9 #6 or #7 or #8 (40565) #10 #5 and #9 (17) #11 MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees (858) #12 (positron near/5 emission near/5 tomograph*):ti,ab (1186) #13 (pet near/5 ct):ti,ab (220) #14 (pet near/5 scan*):ti,ab (293) #15 (spect near/5 ct):ti,ab (38) #16 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees (3479) #17 (compute* near/5 tomograph*):ti,ab (3890) #18 (cat near/5 x-ray):ti,ab (1) #19 (cat near/5 scan*):ti,ab (16) #20 (ct near/5 scan*):ti,ab (1203) #21 (ct near/5 x-ray):ti,ab (95) #22 tomodensitometry:ti,ab (2)

	#23 cine-ct:ti,ab (3) #24 (emi near/5 scan*):ti,ab (0) #25 (electron near/5 beam near/5 tomograph*):ti,ab (56) #26 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 (7365) #27 #10 and #26 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (1)
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	NO APLICA

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	28/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios – Dx
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Follicular/ (4579) #2 (follic$ adj5 lympho$).tw. (10423) #3 (nodular adj5 lympho$).tw. (1886) #4 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (177) #5 1 or 2 or 3 or 4 (13408) #6 exp Adult/ (5646889) #7 adult$.tw. (836328) #8 grown$.tw. (114018) #9 6 or 7 or 8 (6175838) #10 5 and 9 (6644) #11 exp Positron-Emission Tomography/ (32447) #12 (positron adj5 emission adj5 tomograph$).tw. (36702) #13 (pet adj5 ct).tw. (12254) #14 (pet adj5 scan$).tw. (9986) #15 (spect adj5 ct).tw. (2664) #16 exp Tomography, X-Ray Computed/ (302713) #17 (compute$ adj5 tomograph$).tw. (189070) #18 (cat adj5 x-ray).tw. (70) #19 (cat adj5 scan$).tw. (1306) #20 (ct adj5 scan$).tw. (70620) #21 (ct adj5 x-ray).tw. (5522) #22 tomodensitometry.tw. (585) #23 cine-ct.tw. (141)

	#24 (emi adj5 scan$).tw. (298) #25 (electron adj5 beam adj5 tomograph$).tw. (1461) #26 or/11-25 (443188) #27 10 and 26 (443) #28 limit 27 to "diagnosis (maximizes specificity)" (6)
# de referencias identificadas	6
# de referencias sin duplicados	6

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	28/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios – Dx
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'follicular lymphoma'/exp (9,004) #2 (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12,403) #3 (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2,309) #4 (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (17,536) #6 'adult'/exp (4,348,690) #7 adult*:ab,ti (936,149) #8 grown*:ab,ti (111,691) #9 #6 OR #7 OR #8 (4,966,480) #10 #5 AND #9 (5,479) #11 'positron emission tomography'/exp (76,707) #12 (positron NEAR/5 emission):ab,ti AND tomograph*:ab,ti (41,598) #13 (pet NEAR/5 ct):ab,ti (20,347) #14 (pet NEAR/5 scan*):ab,ti (16,112) #15 (spect NEAR/5 ct):ab,ti (4,303) #16 'computer assisted tomography'/exp (567,323) #17 'computed tomography scanner'/exp (6,896) #18 (compute* NEAR/5 tomograph*):ab,ti (211,927) #19 (cat NEAR/5 'x ray'):ab,ti (90) #20 (cat NEAR/5 scan*):ab,ti (1,712) #21 (ct NEAR/5 scan*):ab,ti (95,556) #22 (ct NEAR/5 'x ray'):ab,ti (7,000) #23 tomodensitometry:ab,ti (675) #24 'cine ct':ab,ti (155) #25 (emi NEAR/5 scan*):ab,ti (407) #26 (electron NEAR/5 beam):ab,ti AND tomograph*:ab,ti (1,704) #27 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26

	(669,187) #28 #10 AND #27 (591) #29 [randomized controlled trial]/lim (330,418) #30 [controlled clinical trial]/lim (502,245) #31 specificity:ab,ti (365,460) #32 #29 OR #30 OR #31 (859,058) #33 #28 AND #32 (32) #34 #28 AND #32 AND [embase]/lim (31)
# de referencias identificadas	31
# de referencias sin duplicados	31

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	28/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios - Trials
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (139) #2 (follic* near/5 lympho*):ti,ab (365) #3 (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) #4 (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (415) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #7 adult*:ti,ab (39157) #8 grown*:ti,ab (279) #9 #6 or #7 or #8 (40567) #10 #5 and #9 (17) #11 MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees (858) #12 (positron near/5 emission near/5 tomograph*):ti,ab (1186) #13 (pet near/5 ct):ti,ab (220) #14 (pet near/5 scan*):ti,ab (293) #15 (spect near/5 ct):ti,ab (38) #16 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees (3479) #17 (compute* near/5 tomograph*):ti,ab (3891) #18 (cat near/5 x-ray):ti,ab (1) #19 (cat near/5 scan*):ti,ab (16) #20 (ct near/5 scan*):ti,ab (1203) #21 (ct near/5 x-ray):ti,ab (95) #22 tomodensitometry:ti,ab (2)

	#23 cine-ct:ti,ab (3) #24 (emi near/5 scan*):ti,ab (0) #25 (electron near/5 beam near/5 tomograph*):ti,ab (56) #26 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 (7365) #27 #10 and #26 in Trials (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de mantenimiento mas efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	✓ Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	✓ Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Follicular/ (4377) #2 (follic$ adj5 lympho$).tw. (9996) #3 (nodular adj5 lympho$).tw. (1872) #4 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (179) #5 1 or 2 or 3 or 4 (12956) #6 exp Adult/ (5521947) #7 adult$.tw. (805506) #8 grown$.tw. (110554) #9 6 or 7 or 8 (6035795) #10 5 and 9 (6455) #11 rituximab.tw. (10483) #12 mabthera.tw. (131) #13 ritux?n.tw. (224) #14 reditux.tw. (1) #15 (idec adj5 c2b8).tw. (52) #16 exp Observation/ (4795) #17 (clinical adj5 observation$).tw. (32060) #18 (evaluation adj5 follow adj5 up).tw. (8651) #19 monitoring.tw. (306894) #20 (watch adj5 wait).tw. (426) #21 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 (361437) #22 10 and 21 (628) #23 limit 22 to "reviews (maximizes specificity)" (8)
# de referencias identificadas	8
# de referencias sin duplicados	8

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	✓ EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	✓ Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	✓ Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'follicular lymphoma'/exp (9,511) #2 (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12,914) #3 (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2,365) #4 (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (18,205) #6 'adult'/exp (5,292,352) #7 adult*:ab,ti (974,812) #8 grown*:ab,ti (114,816) #9 #6 OR #7 OR #8 (5,885,175) #10 #5 AND #9 (6,561) #11 'rituximab'/exp (38,449) #12 rituximab:ab,ti (19,032) #13 mabthera:ab,ti (242) #14 rituxan:ab,ti (353) #15 rituxan:ab,ti (353) #16 reditux:ab,ti (3) #17 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #18 'clinical observation'/exp (17,449) #19 (clinical NEAR/5 observation*):ab,ti (41,591) #20 'evaluation and follow up'/exp (1,451,091) #21 evaluation:ab,ti AND (follow NEAR/5 up):ab,ti (87,590) #22 'monitoring'/exp (377,172) #23 monitoring:ab,ti (398,091) #24 (watch NEAR/5 wait):ab,ti (674) #25 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 (2,090,269) #26 #10 AND #25 (2,037) #27 #10 AND #25 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim (12)
# de referencias identificadas	12
# de referencias sin duplicados	12

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	✓ Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	✓ Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (153) #2 (follic* near/5 lympho*):ti,ab (402) #3 (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) #4 (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0)

	#5 #1 or #2 or #3 or #4 (452) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1233) #7 adult*:ti,ab (45634) #8 grown*:ti,ab (319) #9 #6 or #7 or #8 (47008) #10 #5 and #9 (21) #11 rituximab:ti,ab (846) #12 mabthera:ti,ab (36) #13 ritux?n:ti,ab (21) #14 reditux:ti,ab (0) #15 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) #16 MeSH descriptor: [Observation] explode all trees (173) #17 (clinical near/5 observation*):ti,ab (6083) #18 (evaluation near/5 follow near/5 up):ti,ab (1186) #19 monitoring:ti,ab (30371) #20 (watch near/5 wait):ti,ab (28) #21 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 (38493) #22 #10 and #21 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Follicular/ (4377) #2 (follic$ adj5 lympho$).tw. (9996) #3 (nodular adj5 lympho$).tw. (1872) #4 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (179) #5 1 or 2 or 3 or 4 (12956) #6 exp Adult/ (5521947) #7 adult$.tw. (805506) #8 grown$.tw. (110554) #9 6 or 7 or 8 (6035795) #10 5 and 9 (6455) #11 rituximab.tw. (10483) #12 mabthera.tw. (131) #13 ritux?n.tw. (224) #14 reditux.tw. (1)

	#15 (idec adj5 c2b8).tw. (52) #16 exp Observation/ (4795) #17 (clinical adj5 observation$).tw. (32060) #18 (evaluation adj5 follow adj5 up).tw. (8651) #19 monitoring.tw. (306894) #20 (watch adj5 wait).tw. (426) #21 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 (361437) #22 10 and 21 (628) #23 limit 22 to "therapy (maximizes specificity)" (51)
# de referencias identificadas	51
# de referencias sin duplicados	50

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'follicular lymphoma'/exp (9,511) #2 (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12,914) #3 (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2,365) #4 (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (18,205) #6 'adult'/exp (5,292,352) #7 adult*:ab,ti (974,812) #8 grown*:ab,ti (114,816) #9 #6 OR #7 OR #8 (5,885,175) #10 #5 AND #9 (6,561) #11 'rituximab'/exp (38,449) #12 rituximab:ab,ti (19,032) #13 mabthera:ab,ti (242) #14 rituxan:ab,ti (353) #15 rituxan:ab,ti (353) #16 reditux:ab,ti (3) #17 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #18 'clinical observation'/exp (17,449) #19 (clinical NEAR/5 observation*):ab,ti (41,591) #20 'evaluation and follow up'/exp (1,451,091) #21 evaluation:ab,ti AND (follow NEAR/5 up):ab,ti (87,590) #22 'monitoring'/exp (377,172) #23 monitoring:ab,ti (398,091) #24 (watch NEAR/5 wait):ab,ti (674) #25 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 (2,090,269)

	#26 #10 AND #25 (2,037) #27 #10 AND #25 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (203)
# de referencias identificadas	203
# de referencias sin duplicados	203

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (153) #2 (follic* near/5 lympho*):ti,ab (402) #3 (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) #4 (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (452) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1233) #7 adult*:ti,ab (45634) #8 grown*:ti,ab (319) #9 #6 or #7 or #8 (47008) #10 #5 and #9 (21) #11 rituximab:ti,ab (846) #12 mabthera:ti,ab (36) #13 ritux?n:ti,ab (21) #14 reditux:ti,ab (0) #15 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) #16 MeSH descriptor: [Observation] explode all trees (173) #17 (clinical near/5 observation*):ti,ab (6083) #18 (evaluation near/5 follow near/5 up):ti,ab (1186) #19 monitoring:ti,ab (30371) #20 (watch near/5 wait):ti,ab (28) #21 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 (38493) #22 #10 and #21 in Trials (3)
# de referencias identificadas	3
# de referencias sin duplicados	3

Pregunta 10. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica#1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Español Inglés
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Lymphoma, Follicular/ (4377) 2 (follic$ adj5 lympho$).tw. (9996) 3 (nodular adj5 lympho$).tw. (1872) 4 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (179) 5 1 or 2 or 3 or 4 (12956) 6 exp Adult/ (5521947) 7 adult$.tw. (805506) 8 grown$.tw. (110554) 9 6 or 7 or 8 (6035795) 10 5 and 9 (6455) 11 rituximab.tw. (10483) 12 mabthera.tw. (131) 13 ritux?n.tw. (224) 14 reditux.tw. (1) 15 (idec adj5 c2b8).tw. (52) 16 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (37342) 17 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1700) 18 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (677) 19 carcinochemotherap*.tw. (4) 20 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (10097) 21 exp Radiotherapy/ (135936) 22 radiotherap$.tw. (114908) 23 (bioradiant adj5 therap$).tw. (0) 24 (irradiation adj5 therap$).tw. (4681) 25 (irradiation adj5 treatment).tw. (7217) 26 (radiation adj5 therap$).tw. (56314) 27 (radiation adj5 treatment).tw. (18397) 28 (radiolog$ adj5 therap$).tw. (2973) 29 (roentgen adj5 therap$).tw. (695) 30 (roentgen adj5 treatment).tw. (214)

	31 (x-ray adj5 therap$).tw. (1892) 32 (x adj5 radiotherap$).tw. (548) 33 (x-ray adj5 treatment).tw. (1808) 34 exp Radioimmunotherapy/ (2725) 35 radioimmunotherap$.tw. (2526) 36 immunoradiotherap$.tw. (15) 37 exp Antibodies, Monoclonal/ (178749) 38 (monoclonal adj5 antibod$).tw. (169547) 39 tositumomab.tw. (228) 40 (131$ adj5 anti$ adj5 b1).tw. (33) 41 bexxar.tw. (69) 42 ibritumomab.tw. (412) 43 (idec adj5 y2b8).tw. (7) 44 (idec adj5 "129").tw. (0) 45 zevalin$.tw. (180) 46 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (103652) 47 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) 48 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) 49 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (140) 50 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) 51 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (189) 52 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (186) 53 exp Antineoplastic Agents/ (823255) 54 (antineoplastic adj5 agent$).tw. (4667) 55 (antineoplastic adj5 drug$).tw. (2720) 56 (anticancer adj5 agent$).tw. (12524) 57 (anticancer adj5 drug$).tw. (17536) 58 (antitumor adj5 agent$).tw. (7587) 59 (antitumor adj5 drug$).tw. (4366) 60 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (2023) 61 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (2822) 62 (anticancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (424) 63 (anticancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (343) 64 exp Antineoplastic Protocols/ (103971) 65 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) 66 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (451) 67 fludarabine.tw. (3844) 68 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 (1286290) 69 10 and 68 (1997) 70 limit 69 to ((english or spanish) and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (129)
# de referencias identificadas	129

# de referencias sin duplicados	127 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Español Inglés
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'follicular lymphoma'/exp (9511) 2. (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12914) 3. (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2365) 4. (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) 5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 (18205) 6. 'adult'/exp (5292352) 7. adult*:ab,ti (974812) 8. grown*:ab,ti (114816) 9. #6 OR #7 OR #8 (5885175) 10. 'rituximab'/exp (38449) 11. rituximab:ab,ti (19032) 12. mabthera:ab,ti (242) 13. rituxan:ab,ti (353) 14. reditux:ab,ti (3) 15. (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) 16. 'cancer chemotherapy'/exp (255059) 17. (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (50694) 18. (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2087) 19. (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (840) 20. carcinochemotherap*:ab,ti (5) 21. (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13591) 22. 'radiotherapy'/exp (383559) 23. radiotherap*:ab,ti (156151) 24. (bioradiant NEAR/5 therap*):ab,ti (0) 25. (irradiation NEAR/5 therap*):ab,ti (5975) 26. (irradiation NEAR/5 treatment):ab,ti (8952) 27. (radiation NEAR/5 therap*):ab,ti (76732) 28. (radiation NEAR/5 treatment):ab,ti (24987) 29. (radiolog* NEAR/5 therap*):ab,ti (4128) 30. (roentgen NEAR/5 therap*):ab,ti (781) 31. (roentgen NEAR/5 treatment):ab,ti (305) 32. ('x ray' NEAR/5 therap*):ab,ti (2337) 33. (x NEAR/5 radiotherap*):ab,ti (589) 34. ('x ray' NEAR/5 treatment):ab,ti (2225)

	35. 'radioimmunotherapy'/exp (4984) 36. radioimmunotherap*:ab,ti (3111) 37. immunoradiotherap*:ab,ti (24) 38. (radiotherap* NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (605) 39. 'monoclonal antibody'/exp (364373) 40. (antibod* NEAR/5 monoclonal):ab,ti (188858) 41. 'tositumomab i 131'/exp (1413) 42. tositumomab:ab,ti (299) 43. 131*:ab,ti AND (anti* NEAR/5 b1):ab,ti (38) 44. bexxar:ab,ti (104) 45. 'ibritumomab tiuxetan'/exp OR 'ibritumomab tiuxetan' (2512) 46. ibritumomab:ab,ti (651) 47. (idec NEAR/5 y2b8):ab,ti (10) 48. (idec NEAR/5 129):ab,ti (0) 49. zevalin*:ab,ti (330) 50. antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) 51. antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225) 52. cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1625) 53. antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (535) 54. anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (893) 55. 'antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent' (1450909) 56. (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5598) 57. (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3308) 58. (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (15156) 59. (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (20889) 60. (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (9068) 61. (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (5107) 62. cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9828) 63. cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (17951) 64. anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (2014) 65. anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (2687) 66. (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (57) 67. treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1720) 68. 'fludarabine'/exp (16945) 69. fludarabine:ab,ti (6999) 70. #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR

	#56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 (2055881) 71. #5 AND #9 AND #70 (2840) 72. #5 AND #9 AND #70 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [review]/lim) AND [embase]/lim (111)
# de referencias identificadas	111
# de referencias sin duplicados	94 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/Actualización
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (153) 2 (follic* near/5 lympho*):ti,ab (402) 3 (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) 4 (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0) 5 #1 or #2 or #3 or #4 (452) 6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1233) 7 adult*:ti,ab (45634) 8 grown*:ti,ab (319) 9 #6 or #7 or #8 (47008) 10 #5 and #9 (21) 11 rituximab:ti,ab (846) 12 mabthera:ti,ab (36) 13 ritux?n:ti,ab (21) 14 reditux:ti,ab (0) 15 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) 16 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4808) 17 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (62) 18 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (44) 19 carcinochemotherap*:ti,ab (0) 20 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (900) 21 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees (5182) 22 radiotherap*:ti,ab (8889) 23 (bioradiant near/5 therap*):ti,ab (0) 24 (irradiation near/5 therap*):ti,ab (333) 25 (irradiation near/5 treatment):ti,ab (471) 26 (radiation near/5 therap*):ti,ab (3277) 27 (radiation near/5 treatment):ti,ab (989)

	28 (radiolog* near/5 therap*):ti,ab (149) 29 (roentgen near/5 therap*):ti,ab (3) 30 (roentgen near/5 treatment):ti,ab (3) 31 (x-ray near/5 therap*):ti,ab (83) 32 (x near/5 radiotherap*):ti,ab (73) 33 (x-ray near/5 treatment):ti,ab (128) 34 MeSH descriptor: [Radioimmunotherapy] explode all trees (50) 35 radioimmunotherap*:ti,ab (69) 36 immunoradiotherap*:ti,ab (0) 37 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (5031) 38 (monoclonal near/5 antibod*):ti,ab (2225) 39 tositumomab:ti,ab (20) 40 (131* near/5 anti* near/5 b1):ti,ab (4) 41 bexxar.tw (0) 42 ibritumomab:ti,ab (40) 43 (idec near/5 y2b8):ti,ab (2) 44 (idec near/5 129):ti,ab (0) 45 zevalin*:ti,ab (36) 46 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10931) 47 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) 48 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) 49 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (35) 50 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (4) 51 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27) 52 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) 53 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (10156) 54 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (109) 55 (antineoplastic near/5 drug*):ti,ab (34) 56 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (110) 57 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (179) 58 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (60) 59 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (29) 60 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab 98 61 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (110) 62 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ti,ab (10) 63 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ti,ab (9) 64 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10943) 65 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) 66 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab 61 67 fludarabine:ti,ab (405) 68 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or

	#38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 (38591) 69 #10 and #68 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	0 (ver archivos de Excel y EndNote)

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica#1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Español Inglés
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	71 exp Lymphoma, Follicular/ (4377) 72 (follic$ adj5 lympho$).tw. (9996) 73 (nodular adj5 lympho$).tw. (1872) 74 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (179) 75 1 or 2 or 3 or 4 (12956) 76 exp Adult/ (5521947) 77 adult$.tw. (805506) 78 grown$.tw. (110554) 79 6 or 7 or 8 (6035795) 80 5 and 9 (6455) 81 rituximab.tw. (10483) 82 mabthera.tw. (131) 83 ritux?n.tw. (224) 84 reditux.tw. (1) 85 (idec adj5 c2b8).tw. (52) 86 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (37342) 87 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1700) 88 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (677) 89 carcinochemotherap*.tw. (4) 90 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (10097) 91 exp Radiotherapy/ (135936) 92 radiotherap$.tw. (114908) 93 (bioradiant adj5 therap$).tw. (0)

	94 (irradiation adj5 therap$).tw. (4681) 95 (irradiation adj5 treatment).tw. (7217) 96 (radiation adj5 therap$).tw. (56314) 97 (radiation adj5 treatment).tw. (18397) 98 (radiolog$ adj5 therap$).tw. (2973) 99 (roentgen adj5 therap$).tw. (695) 100 (roentgen adj5 treatment).tw. (214) 101 (x-ray adj5 therap$).tw. (1892) 102 (x adj5 radiotherap$).tw. (548) 103 (x-ray adj5 treatment).tw. (1808) 104 exp Radioimmunotherapy/ (2725) 105 radioimmunotherap$.tw. (2526) 106 immunoradiotherap$.tw. (15) 107 exp Antibodies, Monoclonal/ (178749) 108 (monoclonal adj5 antibod$).tw. (169547) 109 tositumomab.tw. (228) 110 (131$ adj5 anti$ adj5 b1).tw. (33) 111 bexxar.tw. (69) 112 ibritumomab.tw. (412) 113 (idec adj5 y2b8).tw. (7) 114 (idec adj5 "129").tw. (0) 115 zevalin$.tw. (180) 116 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (103652) 117 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) 118 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) 119 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (140) 120 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) 121 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (189) 122 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (186) 123 exp Antineoplastic Agents/ (823255) 124 (antineoplastic adj5 agent$).tw. (4667) 125 (antineoplastic adj5 drug$).tw. (2720) 126 (anticancer adj5 agent$).tw. (12524) 127 (anticancer adj5 drug$).tw. (17536) 128 (antitumor adj5 agent$).tw. (7587) 129 (antitumor adj5 drug$).tw. (4366) 130 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (2023) 131 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (2822) 132 (anticancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (424) 133 (anticancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (343) 134 exp Antineoplastic Protocols/ (103971) 135 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) 136 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (451) 137 fludarabine.tw. (3844) 138 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or

	44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 (1286290) 139 10 and 68 (1997) 140 limit 69 to ((english or spanish) and "therapy (best balance of sensitivity and specificity)") (172)
# de referencias identificadas	172
# de referencias sin duplicados	170 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Español Inglés
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	73. 'follicular lymphoma'/exp (9511) 74. (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12914) 75. (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2365) 76. (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) 77. #1 OR #2 OR #3 OR #4 (18205) 78. 'adult'/exp (5292352) 79. adult*:ab,ti (974812) 80. grown*:ab,ti (114816) 81. #6 OR #7 OR #8 (5885175) 82. 'rituximab'/exp (38449) 83. rituximab:ab,ti (19032) 84. mabthera:ab,ti (242) 85. rituxan:ab,ti (353) 86. reditux:ab,ti (3) 87. (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) 88. 'cancer chemotherapy'/exp (255059) 89. (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (50694) 90. (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2087) 91. (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (840) 92. carcinochemotherap*:ab,ti (5) 93. (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13591) 94. 'radiotherapy'/exp (383559) 95. radiotherap*:ab,ti (156151) 96. (bioradiant NEAR/5 therap*):ab,ti (0) 97. (irradiation NEAR/5 therap*):ab,ti (5975) 98. (irradiation NEAR/5 treatment):ab,ti (8952) 99. (radiation NEAR/5 therap*):ab,ti (76732)

	100. (radiation NEAR/5 treatment):ab,ti (24987) 101. (radiolog* NEAR/5 therap*):ab,ti (4128) 102. (roentgen NEAR/5 therap*):ab,ti (781) 103. (roentgen NEAR/5 treatment):ab,ti (305) 104. ('x ray' NEAR/5 therap*):ab,ti (2337) 105. (x NEAR/5 radiotherap*):ab,ti (589) 106. ('x ray' NEAR/5 treatment):ab,ti (2225) 107. 'radioimmunotherapy'/exp (4984) 108. radioimmunotherap*:ab,ti (3111) 109. immunoradiotherap*:ab,ti (24) 110. (radiotherap* NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (605) 111. 'monoclonal antibody'/exp (364373) 112. (antibod* NEAR/5 monoclonal):ab,ti (188858) 113. 'tositumomab i 131'/exp (1413) 114. tositumomab:ab,ti (299) 115. 131*:ab,ti AND (anti* NEAR/5 b1):ab,ti (38) 116. bexxar:ab,ti (104) 117. 'ibritumomab tiuxetan'/exp OR 'ibritumomab tiuxetan' (2512) 118. ibritumomab:ab,ti (651) 119. (idec NEAR/5 y2b8):ab,ti (10) 120. (idec NEAR/5 129):ab,ti (0) 121. zevalin*:ab,ti (330) 122. antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) 123. antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225) 124. cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1625) 125. antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (535) 126. anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (893) 127. 'antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent' (1450909) 128. (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5598) 129. (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3308) 130. (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (15156) 131. (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (20889) 132. (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (9068) 133. (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (5107) 134. cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9828) 135. cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (17951) 136. anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (2014) 137. anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (2687) 138. (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (57) 139. treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1720) 140. 'fludarabine'/exp (16945)

	141. fludarabine:ab,ti (6999) 142. #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 (2055881) 143. #5 AND #9 AND #70 (2840) 144. #5 AND #9 AND #70 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (258)
# de referencias identificadas	258
# de referencias sin duplicados	223 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/Actualización
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	70 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (153) 71 (follic* near/5 lympho*):ab,ti (402) 72 (nodular near/5 lympho*):ab,ti (38) 73 (brill near/5 symmers near/5 disease):ab,ti (0) 74 #1 or #2 or #3 or #4 (452) 75 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees(1233) 76 adult*:ab,ti (45634) 77 grown*:ab,ti (319) 78 #6 or #7 or #8 (47008) 79 #5 and #9 (21) 80 rituximab:ab,ti (846) 81 mabthera:ab,ti (36) 82 ritux?n:ab,ti (21) 83 reditux:ab,ti (0) 84 (idec near/5 c2b8):ab,ti (5) 85 (cancer near/5 chemotherap*):ab,ti (4808) 86 (anticancer near/5 chemotherap*):ab,ti (62) 87 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ab,ti (44) 88 carcinochemotherap*:ab,ti (0) 89 (tumor near/5 chemotherap*):ab,ti (900)

	90 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees (5182) 91 radiotherap*:ab,ti (8889) 92 (bioradiant near/5 therap*):ab,ti (0) 93 (irradiation near/5 therap*):ab,ti (333) 94 (irradiation near/5 treatment):ab,ti (471) 95 (radiation near/5 therap*):ab,ti (3277) 96 (radiation near/5 treatment):ab,ti (989) 97 (radiolog* near/5 therap*):ab,ti (149) 98 (roentgen near/5 therap*):ab,ti (3) 99 (roentgen near/5 treatment):ab,ti (3) 100 (x-ray near/5 therap*):ab,ti (83) 101 (x near/5 radiotherap*):ab,ti (73) 102 (x-ray near/5 treatment):ab,ti (128) 103 MeSH descriptor: [Radioimmunotherapy] explode all trees (50) 104 radioimmunotherap*:ab,ti (69) 105 immunoradiotherap*:ab,ti (0) 106 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (5031) 107 (monoclonal near/5 antibod*):ab,ti (2225) 108 tositumomab:ab,ti (20) 109 (131* near/5 anti* near/5 b1):ab,ti (4) 110 bexxar:ab,ti (9) 111 ibritumomab:ab,ti (40) 112 (idec near/5 y2b8):ab,ti (2) 113 (idec near/5 "129"):ab,ti (0) 114 zevalin*:ab,ti (36) 115 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10931) 116 antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti (3) 117 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti (1) 118 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti (35) 119 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ab,ti (4) 120 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ab,ti (27) 121 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ab,ti (13) 122 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (10156) 123 (antineoplastic near/5 agent*):ab,ti (109) 124 (antineoplastic near/5 drug*):ab,ti (34) 125 (anticancer near/5 agent*):ab,ti (110) 126 (anticancer near/5 drug*):ab,ti (179) 127 (antitumor near/5 agent*):ab,ti (60) 128 (antitumor near/5 drug*):ab,ti (29) 129 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ab,ti (98) 130 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ab,ti (110) 131 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ab,ti (10) 132 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ab,ti (9) 133 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees

	(10943) 134 (antineoplastic near/5 protocol*):ab,ti (11) 135 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ab,ti (61) 136 fludarabine:ab,ti (405) 137 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 (38591) 138 #10 and #68 in Other Reviews (0) 139 #10 and #68 in Trials (13)
# de referencias identificadas	13
# de referencias sin duplicados	9 (ver archivos de Excel y EndNote)

Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea, en pacientes con Linfoma Folicular?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	26/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciòn
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Follicular/ (4522) #2 (follic$ adj5 lympho$).tw. (10336) #3 (nodular adj5 lympho$).tw. (1878) #4 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (177) #5 1 or 2 or 3 or 4 (13309) #6 exp Adult/ (5616138) #7 adult$.tw. (828318) #8 grown$.tw. (112234) #9 6 or 7 or 8 (6139075) #10 5 and 9 (6592) #11 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (39927) #12 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1771) #13 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (687) #14 carcinochemotherap*.tw. (5) #15 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (10572) #16 exp Antineoplastic Protocols/ (115642)

	#17 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (45) #18 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (467) #19 exp Antineoplastic Agents/ (855982) #20 (antineoplastic adj5 agent$).tw. (4881) #21 (antineoplastic adj5 drug$).tw. (2804) #22 (anticancer adj5 agent$).tw. (13186) #23 (anticancer adj5 drug$).tw. (18238) #24 (antitumor adj5 agent$).tw. (7939) #25 (antitumor adj5 drug$).tw. (4526) #26 exp Bone Marrow Transplantation/ (42506) #27 (bone adj5 marrow adj5 transplant$).tw. (34530) #28 (graft$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2553) #29 exp Radioimmunotherapy/ (2886) #30 radioimmunotherap$.tw. (2655) #31 immunoradiotherap$.tw. (15) #32 (radiotherap$ adj5 immunotherap$).tw. (454) #33 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (961639) #34 10 and 33 (1537) #35 limit 34 to "reviews (maximizes specificity)" (14)
# de referencias identificadas	14
# de referencias sin duplicados	11

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	26/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciòn
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'follicular lymphoma'/exp (8,937) #2 (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12,388) #3 (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2,298) #4 (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (17,498) #6 'adult'/exp (4,378,207) #7 adult*:ab,ti (935,627) #8 grown*:ab,ti (111,879) #9 #6 OR #7 OR #8 (4,997,338) #10 #5 AND #9 (5,481) #11 'cancer chemotherapy'/exp (244,163) #12 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (47,973) #13 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,016)

	#14 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (855) #15 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #16 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (12,862) #17 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (53) #18 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,632) #19 'antineoplastic agent'/exp (1,397,035) #20 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,523) #21 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,232) #22 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,374) #23 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (19,760) #24 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,826) #25 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,940) #26 'bone marrow transplantation'/exp (54,611) #27 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (57,003) #28 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,601) #29 'radioimmunotherapy'/exp (4,266) #30 radioimmunotherap*:ab,ti (3,115) #31 immunoradiotherap*:ab,ti (23) #32 (radiotherap* NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (578) #33 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 (1,512,559) #34 #10 AND #33 (2,112) #35 #10 AND #33 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (16)
# de referencias identificadas	16
# de referencias sin duplicados	16

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	26/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciòn
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (138) #2 (follic* near/5 lympho*):ti,ab (364) #3 (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) #4 (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (414) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1194) #7 adult*:ti,ab (38969)

	#8 grown*:ti,ab (279) #9 #6 or #7 or #8 (40271) #10 #5 and #9 (17) #11 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4321) #12 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (56) #13 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (41) #14 (carcinochemotherap*):ti,ab (0) #15 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (756) #16 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10267) #17 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #18 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (51) #19 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9298) #20 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (103) #21 (antineoplastic near/5 drug*):ti,ab (31) #22 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (95) #23 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (1639 #24 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (49) #25 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (24) #26 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1311) #27 (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (1720) #28 (graft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (74) #29 MeSH descriptor: [Radioimmunotherapy] explode all trees (48) #30 radioimmunotherap*:ti,ab (65) #31 immunoradiotherap*:ti,ab (0) #32 (radiotherap* near/5 immunotherap*):ti,ab (459 #33 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 (22544) #34 #10 and #33 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	20/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciòn
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual en el repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciòn
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Follicular/ (4533) #2 (follic$ adj5 lympho$).tw. (10340) #3 (nodular adj5 lympho$).tw. (1881) #4 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (177) #5 1 or 2 or 3 or 4 (13317) #6 exp Adult/ (5621301) #7 adult$.tw. (829408) #8 grown$.tw. (112357) #9 6 or 7 or 8 (6144828) #10 5 and 9 (6600) #11 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (39956) #12 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1773) #13 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (687) #14 carcinochemotherap*.tw. (5) #15 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (10577) #16 exp Antineoplastic Protocols/ (115759) #17 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (45) #18 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (468) #19 exp Antineoplastic Agents/ (856663) #20 (antineoplastic adj5 agent$).tw. (4882) #21 (antineoplastic adj5 drug$).tw. (2803) #22 (anticancer adj5 agent$).tw. (13199) #23 (anticancer adj5 drug$).tw. (18254) #24 (antitumor adj5 agent$).tw. (7946) #25 (antitumor adj5 drug$).tw. (4527) #26 exp Bone Marrow Transplantation/ (42524) #27 (bone adj5 marrow adj5 transplant$).tw. (34537) #28 (graft$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2554) #29 exp Radioimmunotherapy/ (2887)

	#30 radioimmunotherap$.tw. (2654) #31 immunoradiotherap$.tw. (15) #32 (radiotherap$ adj5 immunotherap$).tw. (455) #33 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (962368) #34 10 and 33 (1540) #35 limit 34 to "therapy (maximizes specificity)" (116)
# de referencias identificadas	116
# de referencias sin duplicados	109

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	03/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciòn
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'follicular lymphoma'/exp (8,947) #2 (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12,377) #3 (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2,296) #4 (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (17,492) #6 'adult'/exp (4,367,777) #7 adult*:ab,ti (935,178) #8 grown*:ab,ti (111,802) #9 #6 OR #7 OR #8 (4,986,186) #10 #5 AND #9 (5,480) #11 'cancer chemotherapy'/exp (244,683) #12 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (47,946) #13 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,012) #14 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (842) #15 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #16 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (12,853) #17 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (53) #18 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,628) #19 'antineoplastic agent'/exp (1,396,091) #20 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,501) #21 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,226) #22 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,376) #23 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (19,753) #24 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,812) #25 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,924) #26 'bone marrow transplantation'/exp (54,485) #27 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (56,947)

	#28 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (17,567) #29 'radioimmunotherapy'/exp (4,244) #30 radioimmunotherap*:ab,ti (3,083) #31 immunoradiotherap*:ab,ti (23) #32 (radiotherap* NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (576) #33 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 (1,511,577) #34 #10 AND #33 (2,115) #35 #10 AND #33 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (246)
# de referencias identificadas	246
# de referencias sin duplicados	246

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	03/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciòn
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (139) #2 (follic* near/5 lympho*):ti,ab (365) #3 (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) #4 (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0) #5 #1 or #2 or #3 or #4 (415) #6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #7 adult*:ti,ab (39144) #8 grown*:ti,ab (279) #9 #6 or #7 or #8 (40554) #10 #5 and #9 (17) #11 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4331) #12 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (56) #13 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (41) #14 (carcinochemotherap*):ti,ab (0) #15 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (757) #16 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10303) #17 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #18 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (51) #19 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9357) #20 (antineoplastic near/5 agent*):ti,ab (103)

	#21 (antineoplastic near/5 drug*):ti,ab (31) #22 (anticancer near/5 agent*):ti,ab (95) #23 (anticancer near/5 drug*):ti,ab (163) #24 (antitumor near/5 agent*):ti,ab (49) #25 (antitumor near/5 drug*):ti,ab (24) #26 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1311) #27 (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (1728) #28 (graft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (74) #29 MeSH descriptor: [Radioimmunotherapy] explode all trees (48) #30 radioimmunotherap*:ti,ab (65) #31 immunoradiotherap*:ti,ab (0) #32 (radiotherap* near/5 immunotherap*):ti,ab (45) #33 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 (22643) #34 #10 and #33 in Trials (10)
# de referencias identificadas	10
# de referencias sin duplicados	10

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	20/08/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciòn
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual en el repositorio de Revisiones Sistemáticas
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 12. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del PET/SCAN frente a la TAC para la valoración final de la respuesta luego de tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica#1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE DailyUpdate

Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Español Inglés
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	exp Lymphoma, Follicular/ (4377) (follic$ adj5 lympho$).tw. (9996) (nodular adj5 lympho$).tw. (1872) (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (179) 1 or 2 or 3 or 4 (12956) exp Adult/ (5521947) adult$.tw. (805506) grown$.tw. (110554) 6 or 7 or 8 (6035795) 5 and 9 (6455) rituximab.tw. (10483) mabthera.tw. (131) ritux?n.tw. (224) reditux.tw. (1) (idec adj5 c2b8).tw. (52) (cancer adj5 chemotherap$).tw. (37342) (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1700) (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (677) carcinochemotherap*.tw. (4) (tumor adj5 chemotherap*).tw. (10097) exp Bone Marrow Transplantation/ (41152) (bone adj5 marrow adj5 transplant$).tw. (33440) (graft$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2500) expRadioimmunotherapy/ (2725) radioimmunotherap$.tw. (2526) immunoradiotherap$.tw. (15) exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (103652) (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (140) (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (189) (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (186) exp Antineoplastic Protocols/ (103971) (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (451) 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 (199471) 10 and 37 (1226)

	limit 38 to ((english or spanish) and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (92)
# de referencias identificadas	92
# de referencias sin duplicados	90 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva/Actualización
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	03/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Español Inglés
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	'follicularlymphoma'/exp (9511) (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12914) (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2365) (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) #1 OR #2 OR #3 OR #4 (18205) 'adult'/exp (5292352) adult*:ab,ti (974812) grown*:ab,ti (114816) #6 OR #7 OR #8 (5885175) #5 AND #9 (6561) 'rituximab'/exp (38449) rituximab:ab,ti (19032) mabthera:ab,ti (242) rituxan:ab,ti (353) reditux:ab,ti (3) (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) 'cancer chemotherapy'/exp (255059) (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (50694) (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2087) (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (840) carcinochemotherap*:ab,ti (5) (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13591) 'bonemarrow transplantation'/exp (55032) (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (59075) (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (18229) 'radioimmunotherapy'/exp (4302) radioimmunotherap*:ab,ti (3111) immunoradiotherap*:ab,ti (24) (radiotherap* NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (605) antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225)

	cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1625) antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (205) antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (535) anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (893) (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (57) treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1720) #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 (407390) #10 AND #38 (1821) #10 AND #38 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [review]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim (92)
# de referencias identificadas	92
# de referencias sin duplicados	78 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (153) (follic* near/5 lympho*):ti,ab (402) (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0) #1 or #2 or #3 or #4 (452) MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1233) adult*:ti,ab (45634) grown*:ti,ab (319) #6 or #7 or #8 (47008) #5 and #9 (21) rituximab:ti,ab (846) mabthera:ti,ab (36) ritux?n:ti,ab(21) reditux:ti,ab(0) (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4808) (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab(62) (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab(44) carcinochemotherap*:ti,ab(0)

	(tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (900) MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1344) (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (1779) (graft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (85) MeSH descriptor: [Radioimmunotherapy] explode all trees (50) radioimmunotherap*:ti,ab (69) immunoradiotherap*:ti,ab (0) MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10931) (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab(3) (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab(1) (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab(35) (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab(4) (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab(27) (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10943) (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (61) #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 (17540) #10 and #37 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	0

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Español Inglés
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Lymphoma, Follicular/ (4377) 2 (follic$ adj5 lympho$).tw. (9996) 3 (nodular adj5 lympho$).tw. (1872) 4 (brill adj5 symmers adj5 disease).tw. (179) 5 1 or 2 or 3 or 4 (12956) 6 exp Adult/ (5521947)

	7 adult$.tw. (805506) 8 grown$.tw. (110554) 9 6 or 7 or 8 (6035795) 10 5 and 9 (6455) 11 rituximab.tw. (10483) 12 mabthera.tw. (131) 13 ritux?n.tw. (224) 14 reditux.tw. (1) 15 (idec adj5 c2b8).tw. (52) 16 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (37342) 17 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1700) 18 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (677) 19 carcinochemotherap*.tw. (4) 20 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (10097) 21 exp Bone Marrow Transplantation/ (41152) 22 (bone adj5 marrow adj5 transplant$).tw. (33440) 23 (graft$ adj5 bone adj5 marrow).tw. (2500) 24 exp Radioimmunotherapy/ (2725) 25 radioimmunotherap$.tw. (2526) 26 immunoradiotherap$.tw. (15) 27 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (103652) 28 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) 29 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) 30 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (140) 31 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) 32 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (189) 33 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (186) 34 exp Antineoplastic Protocols/ (103971) 35 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) 36 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (451) 37 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 (199471) 38 10 and 37 (1226) 39 limit 38 to ((english or spanish) and "therapy (best balance of sensitivity and specificity)") (149)
# de referencias identificadas	149
# de referencias sin duplicados	119 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva/Actualización
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	03/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción

Restricciones de lenguaje	Español Inglés
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 'follicular lymphoma'/exp (9511) 2 (follic* NEAR/5 lympho*):ab,ti (12914) 3 (nodular NEAR/5 lympho*):ab,ti (2365) 4 (brill NEAR/5 symmers):ab,ti AND disease:ab,ti (187) 5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 (18205) 6 'adult'/exp (5292352) 7 adult*:ab,ti (974812) 8 grown*:ab,ti (114816) 9 #6 OR #7 OR #8 (5885175) 10 #5 AND #9 (6561) 11 'rituximab'/exp (38449) 12 rituximab:ab,ti (19032) 13 mabthera:ab,ti (242) 14 rituxan:ab,ti (353) 15 reditux:ab,ti (3) 16 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) 17 'cancer chemotherapy'/exp (255059) 18 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (50694) 19 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2087) 20 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (840) 21 carcinochemotherap*:ab,ti (5) 22 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13591) 23 'bone marrow transplantation'/exp (55032) 24 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND transplant*:ab,ti (59075) 25 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti AND graft*:ab,ti (18229) 26 'radioimmunotherapy'/exp (4302) 27 radioimmunotherap*:ab,ti (3111) 28 immunoradiotherap*:ab,ti (24) 29 (radiotherap* NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (605) 30 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) 31 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225) 32 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1625) 33 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (205) 34 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (535) 35 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (893) 36 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (57) 37 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1720) 38 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 (407390) 39 #10 AND #38 (1821)

	40 #10 AND #38 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim (207)
# de referencias identificadas	207
# de referencias sin duplicados	207 (ver archivos de Excel y EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	04/05/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees (153) 2 (follic* near/5 lympho*):ti,ab (402) 3 (nodular near/5 lympho*):ti,ab (38) 4 (brill near/5 symmers near/5 disease):ti,ab (0) 5 #1 or #2 or #3 or #4 (452) 6 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1233) 7 adult*:ti,ab (45634) 8 grown*:ti,ab (319) 9 #6 or #7 or #8 (47008) 10 #5 and #9 (21) 11 rituximab:ti,ab (846) 12 mabthera:ti,ab (36) 13 ritux?n:ti,ab(21) 14 reditux:ti,ab(0) 15 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) 16 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4808) 17 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab(62) 18 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab(44) 19 carcinochemotherap*:ti,ab(0) 20 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (900) 21 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees (1344) 22 (bone near/5 marrow near/5 transplant*):ti,ab (1779) 23 (graft* near/5 bone near/5 marrow):ti,ab (85) 24 MeSH descriptor: [Radioimmunotherapy] explode all trees (50) 25 radioimmunotherap*:ti,ab (69) 26 immunoradiotherap*:ti,ab (0) 27 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10931) 28 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab(3)

	29 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab(1) 30 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab(35) 31 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab(4) 32 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab(27) 33 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) 34 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10943) 35 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) 36 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (61) 37 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 (17540) 38 #10 and #37 in in Trials (8)
# de referencias identificadas	8
# de referencias sin duplicados	5 (ver archivos de Excel y EndNote)

10.5.3. Bitácoras de búsqueda linfoma de células del Manto

Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	05/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Mantle-Cell/ (1818) #2 (lymphoma$ adj5 mantle$).tw. (3137) #3 1 or 2 (3381) #4 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (36263) #5 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1657) #6 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (670) #7 carcinochemotherap*.tw. (4) #8 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (9860) #9 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (101379) #10 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw.

	(1) #11 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (1) #12 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) #13 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) #14 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (138) #15 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) #16 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (186) #17 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (181) #18 (chop adj5 chemotherap$).tw. (1191) #19 (chop adj5 protocol$).tw. (126) #20 (chop adj5 treatment).tw. (486) #21 exp Antineoplastic Agents/ (807647) #22 (antineoplastic adj5 agent$).tw. (4601) #23 (antineoplastic adj5 drug$).tw. (2684) #24 (anticancer adj5 agent$).tw. (12103) #25 (anticancer adj5 drug$).tw. (16875) #26 (antitumor adj5 agent$).tw. (7437) #27 (antitumor adj5 drug$).tw. (4279) #28 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (1953) #29 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (2731) #30 (anticancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (411) #31 (anticancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (333) #32 exp Antineoplastic Protocols/ (101689) #33 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) #34 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (438) #35 (cd20 adj5 anti$).tw. (4037) #36 rituximab.tw. (9970) #37 mabthera.tw. (127) #38 ritux?n.tw. (221) #39 reditux.tw. (0) #40 (idec adj5 c2b8).tw. (52) #41 exp Doxorubicin/ (41842) #42 doxorubicin$.tw. (26948) #43 adriablastin$.tw. (68) #44 exp Prednisone/ (33980) #45 prednisone.tw. (20754) #46 exp Vincristine/ (19934) #47 vincristin$.tw. (15328) #48 exp Cyclophosphamide/ (46249) #49 cyclophospha$.tw. (38666) #50 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 (882013) #51 3 and 50 (1163) #52 limit 51 to "reviews (maximizes specificity)" (8)

# de referencias identificadas	8
# de referencias sin duplicados	8

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	05/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'mantle cell lymphoma' (6,425) #2 (lymphoma* NEAR/5 mantle*):ab,ti (4,733) #3 #1 OR #2 (6,720) #4 'cancer chemotherapy'/exp (250,058) #5 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (49,025) #6 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,033) #7 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (832) #8 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #9 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13,120) #10 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #11 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #12 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (68) #13 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (223) #14 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,583) #15 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (524) #16 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (844) #17 (chop NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,009) #18 (chop NEAR/5 protocol*):ab,ti (175) #19 (chop NEAR/5 treatment):ab,ti (851) #20 'antineoplastic agent'/exp (1,418,488) #21 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,519) #22 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,257) #23 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,666) #24 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (20,216) #25 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,901) #26 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,985) #27 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9,408) #28 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (17,277) #29 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (1,935) #30 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (2,579) #31 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (54) #32 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,664)

	#33 'cd20 antibody'/exp (2,456) #34 (cd20 NEAR/5 anti*):ab,ti (5,908) #35 'rituximab'/exp (36,776) #36 rituximab:ab,ti (17,929) #37 mabthera:ab,ti (233) #38 rituxan:ab,ti (346) #39 rituxin:ab,ti (8) #40 reditux:ab,ti (1) #41 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #42 'doxorubicin'/exp (133,050) #43 doxorubicin*:ab,ti (33,756) #44 adriablastin*:ab,ti (82) #45 'prednisone'/exp (130,814) #46 prednisone:ab,ti (29,048) #47 'vincristine'/exp (81,432) #48 vincristin*:ab,ti (19,000) #49 'cyclophosphamide'/exp (164,385) #50 cyclophospha*:ab,ti (50,204) #51 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 (1,492,039) #52 #3 AND #51 (3,925) #53 #3 AND #51 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (37)
# de referencias identificadas	37
# de referencias sin duplicados	37

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	05/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees (42) #2 (lymphoma* near/5 mantle*):ab,ti (123) #3 #1 or #2 (126) #4 (cancer near/5 chemotherap*):ab,ti (4620) #5 (anticancer near/5 chemotherap*):ab,ti (60) #6 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ab,ti (43)

	#7 carcinochemotherap*:ab,ti (0) #8 (tumor near/5 chemotherap*):ab,ti (831) #9 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10702) #10 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti (2) #11 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti (0) #12 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti (3) #13 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti (1) #14 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti (32) #15 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ab,ti (4) #16 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ab,ti(27) #17 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ab,ti (13) #18 (chop near/5 chemotherap*):ab,ti (166) #19 (chop near/5 protocol*):ab,ti (11) #20 (chop near/5 treatment):ab,ti (125) #21 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9785) #22 (antineoplastic near/5 agent*):ab,ti (110) #23 (antineoplastic near/5 drug*):ab,ti (33) #24 (anticancer near/5 agent*):ab,ti (109) #25 (anticancer near/5 drug*):ab,ti (177) #26 (antitumor near/5 agent*):ab,ti (56) #27 (antitumor near/5 drug*):ab,ti (28) #28 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ab,ti (89) #29 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ab,ti (105) #30 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ab,ti (9) #31 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ab,ti (9) #32 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10714) #33 (antineoplastic near/5 protocol*):ab,ti (11) #34 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ab,ti (58) #35 (cd20 near/5 anti*):ab,ti (96) #36 rituximab:ab,ti (800) #37 mabthera:ab,ti (35) #38 ritux?n:ab,ti (21) #39 reditux:ab,ti (0) #40 (idec near/5 c2b8):ab,ti (5) #41 MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees (3349) #42 (doxorubicin*):ab,ti (2793) #43 (adriablastin*):ab,ti (6) #44 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2808) #45 (prednisone):ab,ti (3570) #46 MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees (1803) #47 (vincristin*):ab,ti (1981) #48 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees (3866) #49 (cyclophospha*):ab,ti (5113)

	#50 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 (28900) #51 #3 and #50 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (3)
# de referencias identificadas	3
# de referencias sin duplicados	3

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	05/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Mantle-Cell/ (1818) #2 (lymphoma$ adj5 mantle$).tw. (3137) #3 1 or 2 (3381) #4 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (36263) #5 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1657) #6 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (670) #7 carcinochemotherap*.tw. (4) #8 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (9860) #9 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (101379) #10 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (1) #11 (antineoplastic adj5 combin$ adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (1) #12 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) #13 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) #14 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (138) #15 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) #16 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (186) #17 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (181) #18 (chop adj5 chemotherap$).tw. (1191) #19 (chop adj5 protocol$).tw. (126) #20 (chop adj5 treatment).tw. (486) #21 exp Antineoplastic Agents/ (807647) #22 (antineoplastic adj5 agent$).tw. (4601)

	#23 (antineoplastic adj5 drug$).tw. (2684) #24 (anticancer adj5 agent$).tw. (12103) #25 (anticancer adj5 drug$).tw. (16875) #26 (antitumor adj5 agent$).tw. (7437) #27 (antitumor adj5 drug$).tw. (4279) #28 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (1953) #29 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (2731) #30 (anticancer adj5 chemotherap$ adj5 drug$).tw. (411) #31 (anticancer adj5 chemotherap$ adj5 agent$).tw. (333) #32 exp Antineoplastic Protocols/ (101689) #33 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (44) #34 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (438) #35 (cd20 adj5 anti$).tw. (4037) #36 rituximab.tw. (9970) #37 mabthera.tw. (127) #38 ritux?n.tw. (221) #39 reditux.tw. (0) #40 (idec adj5 c2b8).tw. (52) #41 exp Doxorubicin/ (41842) #42 doxorubicin$.tw. (26948) #43 adriablastin$.tw. (68) #44 exp Prednisone/ (33980) #45 prednisone.tw. (20754) #46 exp Vincristine/ (19934) #47 vincristin$.tw. (15328) #48 exp Cyclophosphamide/ (46249) #49 cyclophospha$.tw. (38666) #50 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 (882013) #51 3 and 50 (1163) #52 limit 51 to "therapy (maximizes specificity)" (40)
# de referencias identificadas	40
# de referencias sin duplicados	40

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	05/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'mantle cell lymphoma' (6,425)

	#2 (lymphoma* NEAR/5 mantle*):ab,ti (4,733) #3 #1 OR #2 (6,720) #4 'cancer chemotherapy'/exp (250,058) #5 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (49,025) #6 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,033) #7 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (832) #8 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #9 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13,120) #10 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4) #11 (antineoplastic NEAR/5 combin*):ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (12) #12 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (68) #13 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (223) #14 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,583) #15 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (524) #16 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (844) #17 (chop NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,009) #18 (chop NEAR/5 protocol*):ab,ti (175) #19 (chop NEAR/5 treatment):ab,ti (851) #20 'antineoplastic agent'/exp (1,418,488) #21 (antineoplastic NEAR/5 agent*):ab,ti (5,519) #22 (antineoplastic NEAR/5 drug*):ab,ti (3,257) #23 (anticancer NEAR/5 agent*):ab,ti (14,666) #24 (anticancer NEAR/5 drug*):ab,ti (20,216) #25 (antitumor NEAR/5 agent*):ab,ti (8,901) #26 (antitumor NEAR/5 drug*):ab,ti (4,985) #27 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (9,408) #28 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (17,277) #29 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 drug*):ab,ti (1,935) #30 anticancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 agent*):ab,ti (2,579) #31 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (54) #32 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,664) #33 'cd20 antibody'/exp (2,456) #34 (cd20 NEAR/5 anti*):ab,ti (5,908) #35 'rituximab'/exp (36,776) #36 rituximab:ab,ti (17,929) #37 mabthera:ab,ti (233) #38 rituxan:ab,ti (346) #39 rituxin:ab,ti (8) #40 reditux:ab,ti (1) #41 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #42 'doxorubicin'/exp (133,050) #43 doxorubicin*:ab,ti (33,756) #44 adriablastin*:ab,ti (82) #45 'prednisone'/exp (130,814) #46 prednisone:ab,ti (29,048)

	#47 'vincristine'/exp (81,432) #48 vincristin*:ab,ti (19,000) #49 'cyclophosphamide'/exp (164,385) #50 cyclophospha*:ab,ti (50,204) #51 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 (1,492,039) #52 #3 AND #51 (3,925) #53 #3 AND #51 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (191)
# de referencias identificadas	191
# de referencias sin duplicados	191

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	05/02/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees (42) #2 (lymphoma* near/5 mantle*):ab,ti (123) #3 #1 or #2 (126) #4 (cancer near/5 chemotherap*):ab,ti (4620) #5 (anticancer near/5 chemotherap*):ab,ti (60) #6 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ab,ti (43) #7 carcinochemotherap*:ab,ti (0) #8 (tumor near/5 chemotherap*):ab,ti (831) #9 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10702) #10 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti (2) #11 (antineoplastic near/5 combin* near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti (0) #12 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti (3) #13 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ab,ti (1) #14 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ab,ti (32) #15 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ab,ti (4) #16 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ab,ti(27) #17 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ab,ti (13)

	#18 (chop near/5 chemotherap*):ab,ti (166) #19 (chop near/5 protocol*):ab,ti (11) #20 (chop near/5 treatment):ab,ti (125) #21 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (9785) #22 (antineoplastic near/5 agent*):ab,ti (110) #23 (antineoplastic near/5 drug*):ab,ti (33) #24 (anticancer near/5 agent*):ab,ti (109) #25 (anticancer near/5 drug*):ab,ti (177) #26 (antitumor near/5 agent*):ab,ti (56) #27 (antitumor near/5 drug*):ab,ti (28) #28 (cancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ab,ti (89) #29 (cancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ab,ti (105) #30 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 drug*):ab,ti (9) #31 (anticancer near/5 chemotherap* near/5 agent*):ab,ti (9) #32 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10714) #33 (antineoplastic near/5 protocol*):ab,ti (11) #34 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ab,ti (58) #35 (cd20 near/5 anti*):ab,ti (96) #36 rituximab:ab,ti (800) #37 mabthera:ab,ti (35) #38 ritux?n:ab,ti (21) #39 reditux:ab,ti (0) #40 (idec near/5 c2b8):ab,ti (5) #41 MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees (3349) #42 (doxorubicin*):ab,ti (2793) #43 (adriablastin*):ab,ti (6) #44 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2808) #45 (prednisone):ab,ti (3570) #46 MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees (1803) #47 (vincristin*):ab,ti (1981) #48 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees (3866) #49 (cyclophospha*):ab,ti (5113) #50 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 (28900) #51 #3 and #50 in Trials (79)
# de referencias identificadas	79
# de referencias sin duplicados	79

Pregunta 14. ¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	05/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Mantle-Cell/ (2044) #2 (lymphoma$ adj5 mantle$).tw. (3473) #3 1 or 2 (3744) #4 exp Adult/ (5646889) #5 adult$.tw. (837294) #6 grown$.tw. (114098) #7 4 or 5 or 6 (6176883) #8 3 and 7 (1837) #9 exp Maintenance Chemotherapy/ (399) #10 (maintenance adj5 chemotherap$).tw. (1673) #11 (maintenance adj5 therapy).tw. (12585) #12 (maintenance adj5 treat$).tw. (11529) #13 (cd20 adj5 anti$).tw. (4436) #14 rituximab.tw. (10978) #15 15mabthera.tw. (0) #16 ritux?n.tw. (242) #17 reditux.tw. (0) #18 (idec adj5 c2b8).tw. (57) #19 or/9-18 (35754) #20 8 and 19 (310) #21 limit 20 to "reviews (maximizes specificity)" (2)
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	05/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida

Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'mantle cell lymphoma'/exp OR 'mantle cell lymphoma' (6,205) #2 (lymphoma* NEAR/5 mantle*):ab,ti (4,556) #3 #1 OR #2 (6,500) #4 'adult'/exp (4,353,677) #5 adult*:ab,ti (937,698) #6 grown*:ab,ti (111,791) #7 #4 OR #5 OR #6 (4,972,177) #8 #3 AND #7 (1,739) #9 'maintenance chemotherapy'/exp (514) #10 (maintenance NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,120) #11 'maintenance therapy'/exp (766,553) #12 (maintenance NEAR/5 therapy):ab,ti (16,094) #13 (maintenance NEAR/5 treat*):ab,ti (14,345) #14 'cd20 antibody'/exp (2,429) #15 (cd20 NEAR/5 anti*):ab,ti (5,728) #16 'rituximab'/exp (35,439) #17 rituximab:ab,ti (17,005) #18 mabthera:ab,ti (225) #19 rituxan:ab,ti (330) #20 rituxan:ab,ti (330) #21 reditux:ab,ti (1) #22 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #23 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 (814,998) #24 #8 AND #23 (706) #25 #8 AND #23 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	05/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees (41) #2 (lymphoma* near/5 mantle*):ti,ab (117)

	#3 #1 or #2 (120) #4 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1411) #5 adult*:ti,ab (39255) #6 grown*:ti,ab (279) #7 #4 or #5 or #6 (40772) #8 #3 and #7 (1) #9 MeSH descriptor: [Maintenance Chemotherapy] explode all trees (56) #10 (maintenance near/5 chemotherap*):ti,ab (374) #11 (maintenance near/5 therapy):ti,ab (2711) #12 (maintenance near/5 treat*):ti,ab (2526) #13 (cd20 near/5 anti*):ti,ab (85) #14 rituximab:ti,ab (702) #15 15mabthera:ti,ab (0) #16 ritux?n:ti,ab (21) #17 reditux:ti,ab (0) #18 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) #19 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 (5582) #20 #8 and #19 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (1)
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	05/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Mantle-Cell/ (2044) #2 (lymphoma$ adj5 mantle$).tw. (3473) #3 1 or 2 (3744) #4 exp Adult/ (5646889) #5 adult$.tw. (837294) #6 grown$.tw. (114098) #7 4 or 5 or 6 (6176883) #8 3 and 7 (1837) #9 exp Maintenance Chemotherapy/ (399)

	#10 (maintenance adj5 chemotherap$).tw. (1673) #11 (maintenance adj5 therapy).tw. (12585) #12 (maintenance adj5 treat$).tw. (11529) #13 (cd20 adj5 anti$).tw. (4436) #14 rituximab.tw. (10978) #15 mabthera.tw. (140) #16 ritux?n.tw. (242) #17 reditux.tw. (0) #18 (idec adj5 c2b8).tw. (57) #19 or/9-18 (35754) #20 8 and 19 (310) #21 limit 20 to "therapy (maximizes specificity)" (27)
# de referencias identificadas	27
# de referencias sin duplicados	22

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	05/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'mantle cell lymphoma'/exp OR 'mantle cell lymphoma' (6,205) #2 (lymphoma* NEAR/5 mantle*):ab,ti (4,556) #3 #1 OR #2 (6,500) #4 'adult'/exp (4,353,677) #5 adult*:ab,ti (937,698) #6 grown*:ab,ti (111,791) #7 #4 OR #5 OR #6 (4,972,177) #8 #3 AND #7 (1,739) #9 'maintenance chemotherapy'/exp (514) #10 (maintenance NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,120) #11 'maintenance therapy'/exp (766,553) #12 (maintenance NEAR/5 therapy):ab,ti (16,094) #13 (maintenance NEAR/5 treat*):ab,ti (14,345) #14 'cd20 antibody'/exp (2,429) #15 (cd20 NEAR/5 anti*):ab,ti (5,728) #16 'rituximab'/exp (35,439) #17 rituximab:ab,ti (17,005) #18 mabthera:ab,ti (225) #19 rituxan:ab,ti (330) #20 rituxan:ab,ti (330) #21 reditux:ab,ti (1) #22 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58)

	#23 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 (814,998) #24 #8 AND #23 (706) #25 #8 AND #23 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (109)
# de referencias identificadas	109
# de referencias sin duplicados	109

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	05/12/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees (41) #2 (lymphoma* near/5 mantle*):ti,ab (117) #3 #1 or #2 (120) #4 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1411) #5 adult*:ti,ab (39255) #6 grown*:ti,ab (279) #7 #4 or #5 or #6 (40772) #8 #3 and #7 (1) #9 MeSH descriptor: [Maintenance Chemotherapy] explode all trees (56) #10 (maintenance near/5 chemotherap*):ti,ab (374) #11 (maintenance near/5 therapy):ti,ab (2711) #12 (maintenance near/5 treat*):ti,ab (2526) #13 (cd20 near/5 anti*):ti,ab (85) #14 rituximab:ti,ab (702) #15 15mabthera:ti,ab (0) #16 ritux?n:ti,ab (21) #17 reditux:ti,ab (0) #18 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) #19 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 (5582) #20 #8 and #19 in Trials (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 15. ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	02/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Mantle-Cell/ (2027) #2 (lymphoma$ adj5 mantle$).tw. (3441) #3 1 or 2 (3711) #4 exp Adult/ (5621301) #5 adult$.tw. (829408) #6 grown$.tw. (112357) #7 4 or 5 or 6 (6144828) #8 3 and 7 (1824) #9 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (39956) #10 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1773) #11 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (687) #12 carcinochemotherap$.tw. (5) #13 (tumor adj5 chemotherap$).tw. (10577) #14 exp Antineoplastic Protocols/ (115759) #15 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (45) #16 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (468) #17 (chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (3218) #18 (chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (17757) #19 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (115407) #20 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (147) #21 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (30) #22 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (208) #23 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (195) #24 (anticancer adj5 agent adj5 combin$).tw. (118) #25 exp Stem Cell Transplantation/ (55231) #26 exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ (28747) #27 (stem adj5 cell adj5 transplant$).tw. (30692) #28 (stem adj5 cell adj5 therap$).tw. (8922) #29 exp Transplantation, Autologous/ (43370) #30 (transplant$ adj5 autologous).tw. (16309)

	#31 autotransplant$.tw. (5759) #32 autograft$.tw. (12126) #33 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (268694) #34 8 and 33 (559) #35 limit 34 to "reviews (maximizes specificity)" (5)
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	3

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	02/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'mantle cell lymphoma'/exp (5,626) #2 (lymphoma* NEAR/5 mantle*):ab,ti (4,506) #3 #1 OR #2 (6,401) #4 'adult'/exp (4,367,777) #5 adult*:ab,ti (935,178) #6 grown*:ab,ti (111,802) #7 #4 OR #5 OR #6 (4,986,186) #8 #3 AND #7 (1,723) #9 'cancer chemotherapy'/exp (244,683) #10 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (47,946) #11 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,012) #12 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (842) #13 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #14 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (12,853) #15 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (53) #16 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,628) #17 (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4,134) #18 (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (21,444) #19 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti AND protocol*:ab,ti (1,737) #20 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (200) #21 antineoplastic:ab,ti AND (agent$ NEAR/5 combin$):ab,ti (0) #22 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (816) #23 anticancer:ab,ti AND (agent NEAR/5 combin*):ab,ti (464) #24 'stem cell transplantation'/exp (78,205) #25 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp (31,751) #26 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (54,701)

	#27 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND therap*:ab,ti (42,366) #28 'autotransplantation'/exp (25,902) #29 (transplant* NEAR/5 autologous):ab,ti (21,358) #30 autotransplant*:ab,ti (6,811) #31 autograft*:ab,ti (13,633) #32 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 (429,099) #33 #8 AND #32 (6439) #34 #8 AND #32 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	02/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees (41) #2 (lymphoma* near/5 mantle*):ti,ab (117) #3 #1 or #2 (120) #4 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #5 adult*:ti,ab (39144) #6 grown*:ti,ab (279) #7 #4 or #5 or #6 (40554) #8 #3 and #7 (1) #9 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4331) #10 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (56) #11 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (41) #12 (carcinochemotherap*):ti,ab (0) #13 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (757) #14 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10303) #15 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #16 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (51) #17 (chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (833) #18 (chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (2084) #19 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10291)

	#20 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28) #21 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #22 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26) #23 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #24 (anticancer near/5 agent near/5 combin*):ti,ab (7) #25 MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees (1418) #26 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees (898) #27 (stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (1718) #28 (stem near/5 cell near/5 therap*):ti,ab (247) #29 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] explode all trees (1236) #30 (transplant* near/5 autologous):ti,ab (1584) #31 (autotransplant*):ti,ab (104) #32 (autograft*):ti,ab (649) #33 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 (17989) #34 #8 and #33 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (1)
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS), interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	29/07/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Búsqueda manual
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	-

Estudios primarios

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update

Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	12/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios - Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Mantle-Cell/ (2031) #2 (lymphoma$ adj5 mantle$).tw. (3447) #3 1 or 2 (3717) #4 exp Adult/ (5629673) #5 adult$.tw. (831702) #6 grown$.tw. (112918) #7 4 or 5 or 6 (6154992) #8 3 and 7 (1825) #9 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (40087) #10 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1776) #11 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (688) #12 carcinochemotherap$.tw. (5) #13 (tumor adj5 chemotherap$).tw. (10613) #14 exp Antineoplastic Protocols/ (115950) #15 (antineoplastic adj5 protocol$).tw. (46) #16 (cancer adj5 treatment adj5 protocol$).tw. (467) #17 (chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (3223) #18 (chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (17804) #19 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (115598) #20 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (148) #21 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (30) #22 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (209) #23 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (197) #24 (anticancer adj5 agent adj5 combin$).tw. (118) #25 exp Stem Cell Transplantation/ (55413) #26 exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ (28821) #27 (stem adj5 cell adj5 transplant$).tw. (30805) #28 (stem adj5 cell adj5 therap$).tw. (8970) #29 exp Transplantation, Autologous/ (43424) #30 (transplant$ adj5 autologous).tw. (16343) #31 autotransplant$.tw. (5767) #32 autograft$.tw. (12164) #33 or/9-32 (269329) #34 8 and 33 (560) #35 limit 34 to "therapy (maximizes specificity)" (29)
# de referencias identificadas	29
# de referencias sin duplicados	24

Reporte de búsqueda electrónica #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	12/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios - Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'mantle cell lymphoma'/exp (5,628) #2 (lymphoma* NEAR/5 mantle*):ab,ti (4,504) #3 #1 OR #2 (6,400) #4 'adult'/exp (4,353,009) #5 adult*:ab,ti (934,140) #6 grown*:ab,ti (111,586) #7 #4 OR #5 OR #6 (4,970,344) #8 #3 AND #7 (1,719) #9 'cancer chemotherapy'/exp (245,070) #10 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (47,889) #11 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,006) #12 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (831) #13 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #14 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (12,829) #15 (antineoplastic NEAR/5 protocol*):ab,ti (53) #16 treatment:ab,ti AND (cancer NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,627) #17 (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (4,115) #18 (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (21,412) #19 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti AND protocol*:ab,ti (1,730) #20 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (199) #21 antineoplastic:ab,ti AND (agent$ NEAR/5 combin$):ab,ti (0) #22 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (816) #23 anticancer:ab,ti AND (agent NEAR/5 combin*):ab,ti (465) #24 'stem cell transplantation'/exp (78,347) #25 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp (31,804) #26 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND transplant*:ab,ti (54,763) #27 (stem NEAR/5 cell):ab,ti AND therap*:ab,ti (42,426) #28 'autotransplantation'/exp (25,811) #29 (transplant* NEAR/5 autologous):ab,ti (21,317) #30 autotransplant*:ab,ti (6,779) #31 autograft*:ab,ti (13,608) #32 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 (429,329) #33 #8 AND #32 (643) #34 #8 AND #32 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) (95)
# de referencias identificadas	95

# de referencias sin duplicados	95

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	12/11/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Desde su creación hasta el presente
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios primarios - Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees (41) #2 (lymphoma* near/5 mantle*):ti,ab (117) #3 #1 or #2 (120) #4 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1304) #5 adult*:ti,ab (39148) #6 grown*:ti,ab (279) #7 #4 or #5 or #6 (40558) #8 #3 and #7 (1) #9 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4331) #10 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (56) #11 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (41) #12 (carcinochemotherap*):ti,ab (0) #13 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (757) #14 MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees (10303) #15 (antineoplastic near/5 protocol*):ti,ab (11) #16 (cancer near/5 treatment near/5 protocol*):ti,ab (51) #17 (chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (833) #18 (chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (2084) #19 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10291) #20 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (28) #21 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (3) #22 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (26) #23 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #24 (anticancer near/5 agent near/5 combin*):ti,ab (7) #25 MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees (1418) #26 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees (898) #27 (stem near/5 cell near/5 transplant*):ti,ab (1718) #28 (stem near/5 cell near/5 therap*):ti,ab (247) #29 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] explode

	all trees (1236) #30 (transplant* near/5 autologous):ti,ab (1584) #31 (autotransplant*):ti,ab (104) #32 (autograft*):ti,ab (649) #33 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 (17989) #34 #8 and #33 in Trials (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	No aplica

Pregunta 16. ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?

Revisiones sitemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	30/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 exp Lymphoma, Mantle-Cell/ (1885) #2 (lymphoma$ adj5 mantle$).tw. (3249) #3 1 or 2 (3499) #4 exp Adult/ (5519189) #5 adult$.tw. (805545) #6 grown$.tw. (110552) #7 4 or 5 or 6 (6033383) #8 3 and 7 (1734) #9 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (37340) #10 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1698) #11 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (677) #12 carcinochemotherap*.tw. (4) #13 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (10097) #14 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (103606) #15 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) #16 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) #17 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (140) #18 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) #19 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (189) #20 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (185) #21 (chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (16166) #22 (conventional adj5 treatment adj5 strateg$).tw. (240) #23 (novel adj5 drug$ adj5 target$).tw. (3573) #24 exp Transplantation, Homologous/ (77491) #25 (transplant$ adj5 homologous).tw. (644) #26 allograft$.tw. (51743) #27 (transplant$ adj5 allogeneic).tw. (22619)

	#28 homograft$.tw. (5341) #29 exp Radioimmunotherapy/ (2725) #30 radioimmunotherap$.tw. (2526) #31 immunoradiotherap$.tw. (15) #32 (radiotherap$ adj5 immunotherap$).tw. (462) #33 (cancer adj5 immunotherap$).tw. (7955) #34 (tumor adj5 immunotherap$).tw. (2933) #35 (chemo adj5 immunotherap$).tw. (555) #36 bendamustin$.tw. (429) #37 cytostasan$.tw. (26) #38 bortezomib.tw. (4222) #39 velcade.tw. (422) #40 exp Cladribine/ (1269) #41 cladribine.tw. (897) #42 leustat$.tw. (19) #43 fludarabine.tw. (3843) #44 exp Cyclophosphamide/ (46809) #45 cyclophosphamide.tw. (38711) #46 cytophosphan*.tw. (0) #47 exp Mitoxantrone/ (3780) #48 mito?antrone.tw. (4425) #49 lenalidomide.tw. (1878) #50 exp Pentostatin/ (913) #51 pentostatin.tw. (398) #52 exp Prednisone/ (34401) #53 prednisone.tw. (21143) #54 exp Etoposide/ (14343) #55 etopos$.tw. (15849) #56 exp Procarbazine/ (3094) #57 procarbazin$.tw. (1931) #58 rituximab.tw. (10482) #59 mabthera.tw. (132) #60 ritux?n.tw. (224) #61 reditux.tw. (1) #62 (idec adj5 c2b8).tw. (52) #63 (r-fcm adj5 protocol).tw. (0) #64 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 (372412) #65 8 and 64 (632) #66 limit 65 to "reviews (maximizes specificity)" (2)
# de referencias identificadas	2
# de referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	30/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'mantle cell lymphoma'/exp (6,084) #2 (lymphoma* NEAR/5 mantle*):ab,ti (4,851)

	#3 #1 OR #2 (6,863) #4 'adult'/exp (5,662,753) #5 adult*:ab,ti (973,425) #6 grown*:ab,ti (114,739) #7 #4 OR #5 OR #6 (5,905,478) #8 #3 AND #7 (2,289) #9 'cancer chemotherapy'/exp (254,744) #10 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (50,646) #11 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,082) #12 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (839) #13 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #14 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13,570) #15 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #16 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225) #17 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,624) #18 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (205) #19 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (535) #20 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (891) #21 (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (22,707) #22 (conventional NEAR/5 treatment):ab,ti AND strateg*:ab,ti (1,758) #23 (novel NEAR/5 drug*):ab,ti AND target*:ab,ti (9,255) #24 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,635) #25 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (683) #26 allograft*:ab,ti (65,405) #27 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (32,260) #28 homograft*:ab,ti (6,100) #29 'radioimmunotherapy'/exp (4,302) #30 radioimmunotherap*:ab,ti (3,110) #31 immunoradiotherap*:ab,ti (24) #32 (radiotherap* NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (603) #33 'cancer immunotherapy'/exp (37,844) #34 (cancer NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (10,170) #35 (tumor NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (3,782) #36 (chemo NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (889) #37 'bendamustine'/exp (2,088) #38 bendamustin*:ab,ti (1,103) #39 cytostasan*:ab,ti (32) #40 'bortezomib'/exp (15,148) #41 bortezomib:ab,ti (8,062) #42 velcade:ab,ti (777) #43 'cladribine'/exp (4,920) #44 cladribine:ab,ti (1,272) #45 leustat*:ab,ti (24) #46 'fludarabine'/exp (16,929) #47 fludarabine:ab,ti (6,994) #48 'cyclophosphamide'/exp (166,413) #49 cyclophosphamide:ab,ti (50,464) #50 cytophosphan*:ab,ti (1) #51 'mitoxantrone'/exp (18,733) #52 mitoxantrone:ab,ti (5,443) #53 mitozantrone:ab,ti (131) #54 'lenalidomide'/exp (8,225) #55 lenalidomide:ab,ti (4,412) #56 'pentostatin'/exp (3,028) #57 pentostatin:ab,ti (561) #58 'prednisone'/exp (132,557) #59 prednisone:ab,ti (29,823) #60 'etoposide'/exp (64,969) #61 etopos*:ab,ti (19,958)

	#62 'procarbazine'/exp (14,481) #63 procarbazin*:ab,ti (2,332) #64 'rituximab'/exp (38,374) #65 rituximab:ab,ti (19,001) #66 mabthera:ab,ti (242) #67 rituxan:ab,ti (353) #68 rituxin:ab,ti (8) #69 reditux:ab,ti (3) #70 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #71 ('r fcm' NEAR/5 protocol):ab,ti (0) #72 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 (698,937) #73 #8 AND #72 (1,247) #74 #8 AND #72 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim (6)
# de referencias identificadas	6
# de referencias sin duplicados	6

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	30/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Lymphoma, Mantle-Cell (150) #2 (lymphoma* near/5 mantle*):ti,ab (132) #3 #1 or #2 (157) #4 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1233) #5 adult*:ti,ab (45632) #6 grown*:ti,ab (319) #7 #4 or #5 or #6 (47006) #8 #3 and #7 (7) #9 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4808) #10 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (62) #11 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (44) #12 carcinochemotherap*:ti,ab (0) #13 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (900) #14 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10931) #15 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #16 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #17 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (35) #18 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (4) #19 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27) #20 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #21 (chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (2338) #22 (conventional near/5 treatment near/5 strateg*):ti,ab (38)

	#23 (novel near/5 drug* near/5 target*):ti,ab (10) #24 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1221) #25 (transplant* near/5 homologous):ti,ab (3) #26 allograft*:ti,ab (1978) #27 (transplant* near/5 allogeneic):ti,ab (1089) #28 homograft*:ti,ab (54) #29 MeSH descriptor: [Radioimmunotherapy] explode all trees (50) #30 radioimmunotherap*:ti,ab (69) #31 immunoradiotherap*:ti,ab (0) #32 immunoradiotherap*:ti,ab (0) #33 (cancer near/5 immunotherap*):ti,ab (221) #34 (tumor near/5 immunotherap*):ti,ab (87) #35 (chemo near/5 immunotherap*):ti,ab (70) #36 (bendamustin*):ti,ab (52) #37 (cytostasan*):ti,ab (1) #38 (bortezomib):ti,ab (304) #39 (velcade):ti,ab (34) #40 MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees (66) #41 (cladribine):ti,ab (129) #42 (leustat*):ti,ab (1) #43 (fludarabine):ti,ab (405) #44 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees (3889) #45 (cyclophosphamide):ti,ab (5147) #46 (cytophosphan*):ti,ab (0) #47 MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees (375) #48 (mito?antrone):ti,ab (755) #49 (lenalidomide):ti,ab (155) #50 MeSH descriptor: [Pentostatin] explode all trees (19) #51 (pentostatin):ti,ab (21) #52 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2828) #53 prednisone:ti,ab (3622) #54 MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees (1195) #55 (etopos*):ti,ab (1808) #56 MeSH descriptor: [Procarbazine] explode all trees (366) #57 (procarbazin*):ti,ab (328) #58 rituximab:ti,ab (846) #59 mabthera:ti,ab (36) #60 ritux?n:ti,ab (21) #61 reditux:ti,ab (0) #62 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) #63 (r-fcm near/5 protocol):ti,ab (0) #64 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 (27010) #65 #8 and #64 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (5)
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	5

Ensayos clínicos

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	▪ MEDLINE

	▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	30/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Lymphoma, Mantle-Cell/ (1885) #2 (lymphoma$ adj5 mantle$).tw. (3249) #3 1 or 2 (3499) #4 exp Adult/ (5519189) #5 adult$.tw. (805545) #6 grown$.tw. (110552) #7 4 or 5 or 6 (6033383) #8 3 and 7 (1734) #9 (cancer adj5 chemotherap$).tw. (37340) #10 (anticancer adj5 chemotherap$).tw. (1698) #11 (antineoplastic adj5 chemotherap$).tw. (677) #12 carcinochemotherap*.tw. (4) #13 (tumor adj5 chemotherap*).tw. (10097) #14 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (103606) #15 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (7) #16 (antineoplastic adj5 chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (9) #17 (cancer adj5 chemotherap$ adj5 protocol$).tw. (140) #18 (antineoplastic adj5 drug adj5 combin$).tw. (27) #19 (antineoplastic adj5 agent$ adj5 combin$).tw. (189) #20 (anticancer adj5 drug adj5 combin$).tw. (185) #21 (chemotherap$ adj5 regimen$).tw. (16166) #22 (conventional adj5 treatment adj5 strateg$).tw. (240) #23 (novel adj5 drug$ adj5 target$).tw. (3573) #24 exp Transplantation, Homologous/ (77491) #25 (transplant$ adj5 homologous).tw. (644) #26 allograft$.tw. (51743) #27 (transplant$ adj5 allogeneic).tw. (22619) #28 homograft$.tw. (5341) #29 exp Radioimmunotherapy/ (2725) #30 radioimmunotherap$.tw. (2526) #31 immunoradiotherap$.tw. (15) #32 (radiotherap$ adj5 immunotherap$).tw. (462) #33 (cancer adj5 immunotherap$).tw. (7955) #34 (tumor adj5 immunotherap$).tw. (2933) #35 (chemo adj5 immunotherap$).tw. (555) #36 bendamustin$.tw. (429) #37 cytostasan$.tw. (26) #38 bortezomib.tw. (4222) #39 velcade.tw. (422) #40 exp Cladribine/ (1269) #41 cladribine.tw. (897) #42 leustat$.tw. (19) #43 fludarabine.tw. (3843) #44 exp Cyclophosphamide/ (46809) #45 cyclophosphamide.tw. (38711) #46 cytophosphan*.tw. (0) #47 exp Mitoxantrone/ (3780) #48 mito?antrone.tw. (4425) #49 lenalidomide.tw. (1878) #50 exp Pentostatin/ (913) #51 pentostatin.tw. (398)

	#52 exp Prednisone/ (34401) #53 prednisone.tw. (21143) #54 exp Etoposide/ (14343) #55 etopos$.tw. (15849) #56 exp Procarbazine/ (3094) #57 procarbazin$.tw. (1931) #58 rituximab.tw. (10482) #59 mabthera.tw. (132) #60 ritux?n.tw. (224) #61 reditux.tw. (1) #62 (idec adj5 c2b8).tw. (52) #63 (r-fcm adj5 protocol).tw. (0) #64 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 (372412) #65 8 and 64 (632) #66 limit 65 to "therapy (maximizes specificity)" (34)
# de referencias identificadas	34
# de referencias sin duplicados	32

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	30/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'mantle cell lymphoma'/exp (6,084) #2 (lymphoma* NEAR/5 mantle*):ab,ti (4,851) #3 #1 OR #2 (6,863) #4 'adult'/exp (5,662,753) #5 adult*:ab,ti (973,425) #6 grown*:ab,ti (114,739) #7 #4 OR #5 OR #6 (5,905,478) #8 #3 AND #7 (2,289) #9 'cancer chemotherapy'/exp (254,744) #10 (cancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (50,646) #11 (anticancer NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (2,082) #12 (antineoplastic NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (839) #13 carcinochemotherap*:ab,ti (5) #14 (tumor NEAR/5 chemotherap*):ab,ti (13,570) #15 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (69) #16 antineoplastic:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (225) #17 cancer:ab,ti AND (chemotherap* NEAR/5 protocol*):ab,ti (1,624) #18 antineoplastic:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (205) #19 antineoplastic:ab,ti AND (agent* NEAR/5 combin*):ab,ti (535) #20 anticancer:ab,ti AND (drug NEAR/5 combin*):ab,ti (891) #21 (chemotherap* NEAR/5 regimen*):ab,ti (22,707) #22 (conventional NEAR/5 treatment):ab,ti AND strateg*:ab,ti (1,758) #23 (novel NEAR/5 drug*):ab,ti AND target*:ab,ti (9,255) #24 'allogenic bone marrow transplantation'/exp (8,635) #25 (transplant* NEAR/5 homologous):ab,ti (683) #26 allograft*:ab,ti (65,405)

	#27 (transplant* NEAR/5 allogeneic):ab,ti (32,260) #28 homograft*:ab,ti (6,100) #29 'radioimmunotherapy'/exp (4,302) #30 radioimmunotherap*:ab,ti (3,110) #31 immunoradiotherap*:ab,ti (24) #32 (radiotherap* NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (603) #33 'cancer immunotherapy'/exp (37,844) #34 (cancer NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (10,170) #35 (tumor NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (3,782) #36 (chemo NEAR/5 immunotherap*):ab,ti (889) #37 'bendamustine'/exp (2,088) #38 bendamustin*:ab,ti (1,103) #39 cytostasan*:ab,ti (32) #40 'bortezomib'/exp (15,148) #41 bortezomib:ab,ti (8,062) #42 velcade:ab,ti (777) #43 'cladribine'/exp (4,920) #44 cladribine:ab,ti (1,272) #45 leustat*:ab,ti (24) #46 'fludarabine'/exp (16,929) #47 fludarabine:ab,ti (6,994) #48 'cyclophosphamide'/exp (166,413) #49 cyclophosphamide:ab,ti (50,464) #50 cytophosphan*:ab,ti (1) #51 'mitoxantrone'/exp (18,733) #52 mitoxantrone:ab,ti (5,443) #53 mitozantrone:ab,ti (131) #54 'lenalidomide'/exp (8,225) #55 lenalidomide:ab,ti (4,412) #56 'pentostatin'/exp (3,028) #57 pentostatin:ab,ti (561) #58 'prednisone'/exp (132,557) #59 prednisone:ab,ti (29,823) #60 'etoposide'/exp (64,969) #61 etopos*:ab,ti (19,958) #62 'procarbazine'/exp (14,481) #63 procarbazin*:ab,ti (2,332) #64 'rituximab'/exp (38,374) #65 rituximab:ab,ti (19,001) #66 mabthera:ab,ti (242) #67 rituxan:ab,ti (353) #68 rituxin:ab,ti (8) #69 reditux:ab,ti (3) #70 (idec NEAR/5 c2b8):ab,ti (58) #71 ('r fcm' NEAR/5 protocol):ab,ti (0) #72 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 (698,937) #73 #8 AND #72 (1,247) #74 #8 AND #72 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim (148)
# de referencias identificadas	148
# de referencias sin duplicados	148

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	30/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Estudios Primarios
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Lymphoma, Mantle-Cell (150) #2 (lymphoma* near/5 mantle*):ti,ab (132) #3 #1 or #2 (157) #4 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees (1233) #5 adult*:ti,ab (45632) #6 grown*:ti,ab (319) #7 #4 or #5 or #6 (47006) #8 #3 and #7 (7) #9 (cancer near/5 chemotherap*):ti,ab (4808) #10 (anticancer near/5 chemotherap*):ti,ab (62) #11 (antineoplastic near/5 chemotherap*):ti,ab (44) #12 carcinochemotherap*:ti,ab (0) #13 (tumor near/5 chemotherap*):ti,ab (900) #14 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees (10931) #15 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (3) #16 (antineoplastic near/5 chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (1) #17 (cancer near/5 chemotherap* near/5 protocol*):ti,ab (35) #18 (antineoplastic near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (4) #19 (antineoplastic near/5 agent* near/5 combin*):ti,ab (27) #20 (anticancer near/5 drug near/5 combin*):ti,ab (13) #21 (chemotherap* near/5 regimen*):ti,ab (2338) #22 (conventional near/5 treatment near/5 strateg*):ti,ab (38) #23 (novel near/5 drug* near/5 target*):ti,ab (10) #24 MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees (1221) #25 (transplant* near/5 homologous):ti,ab (3) #26 allograft*:ti,ab (1978) #27 (transplant* near/5 allogeneic):ti,ab (1089) #28 homograft*:ti,ab (54) #29 MeSH descriptor: [Radioimmunotherapy] explode all trees (50) #30 radioimmunotherap*:ti,ab (69) #31 immunoradiotherap*:ti,ab (0) #32 immunoradiotherap*:ti,ab (0) #33 (cancer near/5 immunotherap*):ti,ab (221) #34 (tumor near/5 immunotherap*):ti,ab (87) #35 (chemo near/5 immunotherap*):ti,ab (70) #36 (bendamustin*):ti,ab (52) #37 (cytostasan*):ti,ab (1) #38 (bortezomib):ti,ab (304) #39 (velcade):ti,ab (34) #40 MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees (66) #41 (cladribine):ti,ab (129) #42 (leustat*):ti,ab (1) #43 (fludarabine):ti,ab (405) #44 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees (3889) #45 (cyclophosphamide):ti,ab (5147)

	#46 (cytophosphan*):ti,ab (0) #47 MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees (375) #48 (mito?antrone):ti,ab (755) #49 (lenalidomide):ti,ab (155) #50 MeSH descriptor: [Pentostatin] explode all trees (19) #51 (pentostatin):ti,ab (21) #52 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2828) #53 prednisone:ti,ab (3622) #54 MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees (1195) #55 (etopos*):ti,ab (1808) #56 MeSH descriptor: [Procarbazine] explode all trees (366) #57 (procarbazin*):ti,ab (328) #58 rituximab:ti,ab (846) #59 mabthera:ti,ab (36) #60 ritux?n:ti,ab (21) #61 reditux:ti,ab (0) #62 (idec near/5 c2b8):ti,ab (5) #63 (r-fcm near/5 protocol):ti,ab (0) #64 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 (27010) #65 #8 and #64 in Trials (0)
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable?

Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado?

Revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	The Cochrane Library (CLIB) http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/11/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 ((Hodgkin or Hodgkin's) not ("non-hodgkin" or "not-hodgkin")):ti,ab,kw #2 [mh "Hodgkin Disease"] #3 #1 or #2
# de referencias identificadas	35
# de referencias sin duplicados	15

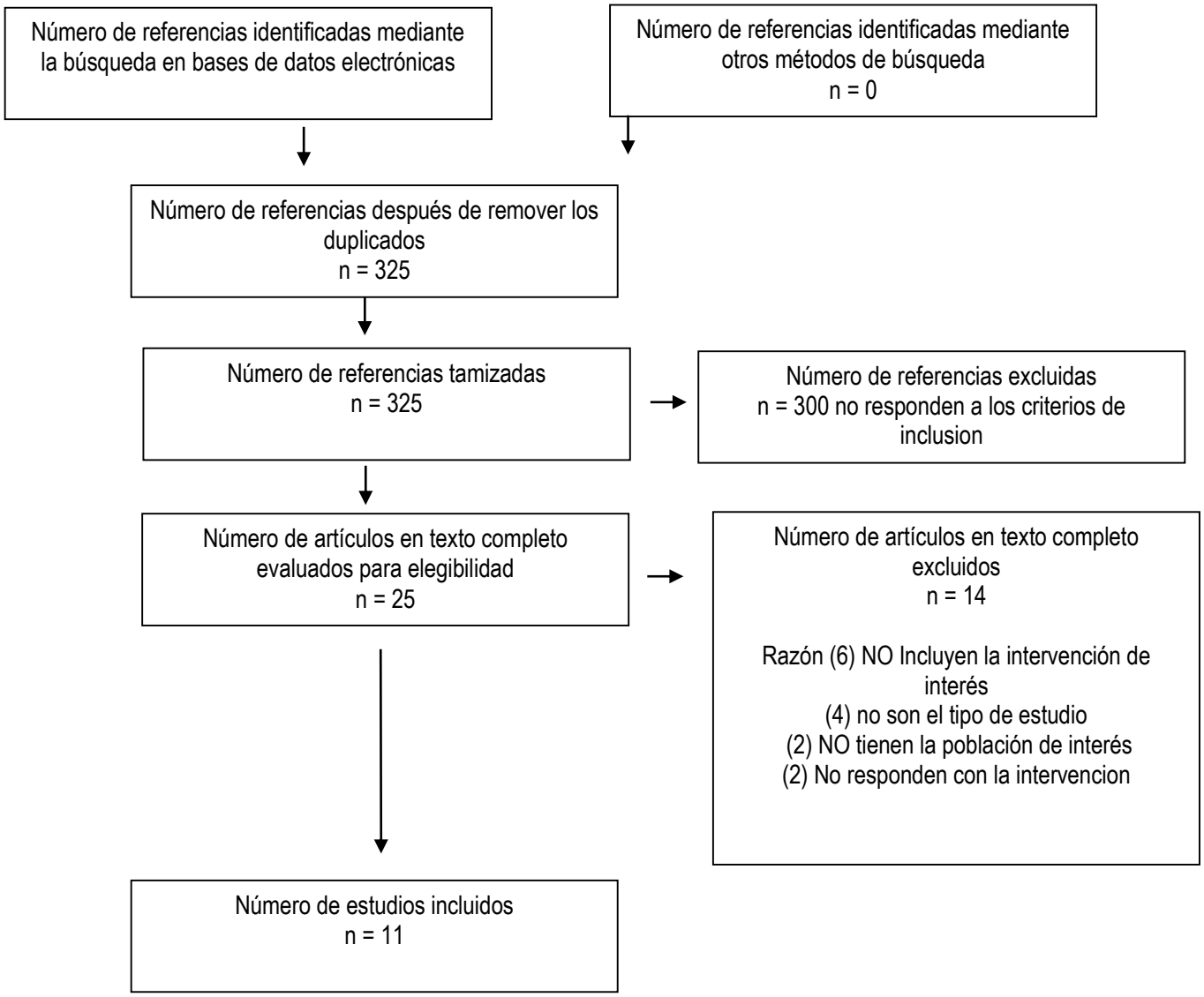
Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva/
Base de datos	Medline & Embase

Plataforma	Ovid/ EMBASE.com
Fecha de búsqueda	15/11/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'hodgkin disease'/exp #2 ((hodgkin OR hodgkins) NEXT/1 (lymphoma OR disease)):de,ab,ti #3 'non hodgkin':de,ti OR 'non-hodgkin':de,ti OR 'nonhodgkin lymphoma'/exp/mj #4 #1 OR #2 NOT #3 #5 'chemotherapy'/exp #6 chemotherap*:ab,ti OR rescue*:ab,ti #7 #5 OR #6 #8 #4 AND #7
# de referencias identificadas	152
# de referencias sin duplicados	15

10.6. Anexo 6. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Linfoma B difuso de células grandes

Pregunta 1. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes?

Figura 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



Características de los estudios

Estadios avanzados mayores de 60 años

Referencia		Aviles, A., Nambo, M. J., Castaneda, C., Cleto, S., Neri, N., Murillo, E., . . . Contreras, M. (2007). Rituximab and escalated chemotherapy in elderly patients with aggressive diffuse large-cell lymphoma: a controlled clinical trial. Cancer Biother Radiopharm, 22(2), 194-199. doi: 10.1089/cbr.2006.360
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA
Objetivo		Objetivo primario: Supervivencia libre de evento.
PICO	**Población**	204 pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de linfoma de células B, DC20 +, no tratados
	Intervención	Régimen Escalado De Quimioterapia CEOP ciclofosfamida , 750mg/m2 por vía intravenosa , el día 1 ; vincristina , 2mg dosis estándar , por vía intravenosa , el día 1 ; y epirubicina : 1 -ciclo de grado 70 mg/m2 , por vía intravenosa , el día 1 ; Ciclo de 2 90 mg/m2 , por vía intravenosa , el día 1 ; y 3 - el ciclo de 6 grados105 mg/m2 , por vía intravenosa , día 1
	Comparación	Régimen Escalado De Quimioterapia CEOP + RITUXIMAB ciclofosfamida , 750mg/m2 por vía intravenosa , el día 1 ; vincristina , 2mg dosis estándar , por vía intravenosa , el día 1 ; y epirubicina : 1 -ciclo de grado 70 mg/m2 , por vía intravenosa , el día 1 ; Ciclo de 2 90 mg/m2 , por vía intravenosa , el día 1 ; y 3 - el ciclo de 6 grados105 mg/m2 , por vía intravenosa , día 1 + RITUXIMAB 375 mg/m2 , i.v. , día 1
	Desenlance primario	Supervivencia global (OS): tiempo de ingreso al ensayo clínico hasta la muerte como resultado de cualquier causa.
	Desenlace secundario	Supervivencia libre de progresión (PFS), tasa de respuesta global y completa (definidos de acuerdo a la publicación), y eventos adversos.
Tiempo de seguimiento		58 MESES
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Métodos de evaluación		Los efectos tóxicos fueron evaluados de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional del Cáncer. Inicialmente, este estudio fue diseñado para observar una diferencia de 15% en la SSC y la SG, pero cuando el análisis se llevó a cabo en 2003, se observa que necesitábamos más que 1.000 pacientes para observar cualquier diferencia, y el estudio fue cerrado. La edad, el género, etapa, el estado funcional, el riesgo clínico de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional (IPI), los niveles de LDH, de la presencia de enfermedades comórbidas fueron evaluado en un método univariado y multivariado (Programa de Cox ') para detectar cualquier influencia en la respuesta
Metodología GRADE		No
Resultados		La respuesta completa se logró en 77 casos (74%) en el brazo de escalado y 79 casos (78%) en el escalado+ brazo rituximab (p 0.87).Con una mediana de seguimiento de 58,6 meses (rango, 24-84), la recaída se ha observado en 18 casos (23%) en el CEOP escalado y 20 casos (25%) en el escalado+ grupo rituximab (p 0,2)EFS actuarial a 5 años fue 77% en el grupo de escalado y 75% en el escalado régimen+ rituximab (p 0.66). La muerte se observó en 19 pacientes del grupo de escalada (15 por tumor progresión, y 4 no relacionada con linfoma) y 20 en el brazo de escalado + rituximab (16 para el tumor progresión y 4 no relacionada con linfoma). Curvas actuariales a los 5 años mostraron que eran OS 82% en el régimen de escalado y el 81% en el régimen que incluyen el anticuerpo monoclonal (p 0,73).

Conclusiones consistentes con evidencia	El estudio confirma que quimioterapia agresiva funciona y puede ser usada para pacientes ancianos; la adición de rituximab no muestra cambios considerables en pacientes con mal pronosticos
Comentarios	no demuestra cambios con el uso de rituximab

Referencia		Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., . . . Gisselbrecht, C. (2002). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med, 346(4), 235-242. doi: 10.1056/NEJMoa011795
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA FASE III
Objetivo		Determinar la supervivencia libre de evento
PICO	**Población**	398 pacientes incluídos. Mediana de edad 69 años. 87% y 81% de los pacientes incluídos con DLBCL. 65 y 67% con elevación de la DHL. > de 2 sitios extranodales en 30 y 26% de los pacientes en cada grupo.
	Intervención	R-CHOP; CADA 3 SEMANAS; 8 CICLOS
	Comparación	CHOP; CADA 3 SEMANAS; 8 CICLOS
	Desenlance primario	Supervivencia libre de evento
	Desenlace secundario	Supervivencia libre de progresión (PFS), tasa de respuesta global y completa (definidos de acuerdo a la publicación), y eventos adversos.
Tiempo de seguimiento		24 meses
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Métodos de evaluación		Muestra estimada para poder: 400 sujetos. // Multicéntrico. 72 CHOP y 80% R CHOP reciben los ciclos planeados.
Metodología GRADE		No
Resultados		24 meses: 86 eventos en R-CHOP y 120 en RCHOP (43 y 61%). EFS mayor en RCHOP contra CHOP p (log rank) < 0.001. Beneficio en EFS en IPI bajo o alto. CR en 76% de RCHOP vs 63% de CHOP. OS mayor en RCHOP vs CHOP p = 0.007. Efectos tóxicos similares excepto por reacciones infusionales al rituximab.
Conclusiones consistentes con evidencia		La adición de rituximab a la quimioterapia RCHOP mejora las tasas de remisión; la supervivenciaglobal; la supervivencia libre de evento y disminuye la tasa de falla del tratamiento o recaída
Comentarios		Este estudio estableció el RCHOP como terapia estándar

Referencia	Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I., Castaigne, S., . . . Tilly, H. (2010). Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood, 116(12), 2040-2045. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246
Fecha de diligenciamiento	**13-Jun-14**
Tipo de diseño	ECA FASE III

Objetivo		Determinar la supervivencia libre de evento
PICO	**Población**	398 pacientes incluídos. Mediana de edad 69 años. 87% y 81% de los pacientes incluídos con DLBCL. 65 y 67% con elevación de la DHL. > de 2 sitios extranodales en 30 y 26% de los pacientes en cada grupo.
	Intervención	R-CHOP; CADA 3 SEMANAS; 8 CICLOS
	Comparación	CHOP; CADA 3 SEMANAS; 8 CICLOS
	Desenlance primario	Supervivencia libre de evento
	Desenlace secundario	Supervivencia libre de progresión (PFS), tasa de respuesta global y completa (definidos de acuerdo a la publicación), y eventos adversos.
Tiempo de seguimiento		10 años
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Métodos de evaluación		Muestra estimada para poder: 400 sujetos. // Multicéntrico. 72 CHOP y 80% R CHOP reciben los ciclos planeados.
Metodología GRADE		No
Resultados		10 años de supervivencia libre de progresión fue del 36,5 % , frente al 20 % con CHOP solo, y la supervivencia global a los 10 años fue del 43,5 % en comparación con el 27,6 % .PFS CHOP 1,2 años vs. RCHOP 4,8 años
Conclusiones consistentes con evidencia		Los beneficios de la adición de rituximab al tratamiento estándar con quimioterapia CHOP persisten durante mas de 10 años de seguimiento.
Comentarios		Es el seguimiento a diez años del estudio anterior. Debería considerarse un solo estudio.

Referencia		Delarue, R., Tilly, H., Mounier, N., Petrella, T., Salles, G., Thieblemont, C., Bosly, A. (2013). Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 14(6), 525-533. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70122-0
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA FASE III
Objetivo		Determinar la supervivencia libre de evento
PICO	**Población**	60 a 80 años, DLBCL , Por lo menos un punto en el aaIPI. Incluyeron 304 en R-CHOP 14 y 298 en R-CHOP21.
	Intervención	R-CHOP; CADA 2 SEMANAS; 8 CICLOS
	Comparación	CHOP; CADA 3 SEMANAS; 8 CICLOS
	Desenlance primario	Supervivencia libre de evento

	Desenlace secundario	Toxicidad
Tiempo de seguimiento		56 meses
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Métodos de evaluación		Evento : progresión de la enfermedad durante o después (para los respondedores parciales) de tratamiento , la recaída de respuesta completa completos o no confirmados , la muerte por cualquier causa, o la introducción de un nuevo tratamiento sin evidencia de progresión o recaída (incluyendo radioterapia) , lo que ocurriera primero.
Metodología GRADE		No
Resultados		Tras una mediana de seguimiento de 56 meses (IQR 27-60), 143 (47 %) pacientes en el grupo de R- CHOP14 y 140 (47 %) en el grupo R- CHOP21 presentado con un evento. Dos tercios de los eventos fueron la progresión o recaída (tabla 4) . 3 años de supervivencia libre de eventos (figura 2A) fue similar entre los grupos R- CHOP14 y R- CHOP21 (56 % [IC 95%: 50-62] frente a 60 % [55-66] , respectivamente ; razón de riesgo 1 · 04 ; IC del 95%: 0 · 82-1 · 31 ; p = 0 · 7614) . La mediana de supervivencia libre de eventos fue de 68 · 6 meses (IC del 95 %41 · 7 a no estimable [NE]) en el grupo R- CHOP14 y 53 · 6 (45 · 6 a NE) en el grupo R- CHOP21 . Una respuesta completa en respondedores o no confirmada al final del tratamiento se logró en 216 (71 %) pacientes en el grupo de R- CHOP14 y 220 (74 %) en el grupo R- CHOP21 . Se observaron respuestas globales en 268 (87 %) y 257 (86 %) pacientes , respectivamente (p = 0 · 6214) . En los pacientes ancianos no tratados y con al menos un pronóstico adverso, a 2 semanas de régimen R-CHOP no mejoró eficacia en comparación con el calendario estándar de 3 semanas. La frecuencia de efectos secundarios tóxicos fue similar entre los regímenes, pero R-CHOP14 se asoció con mayor necesidad de transfusión de linea roja
Conclusiones consistentes con evidencia		Si
Comentarios		Es el seguimiento a diez años del estudio anterior. Debería considerarse un solo estudio.

Referencia		Habermann, T. M., Weller, E. A., Morrison, V. A., Gascoyne, R. D., Cassileth, P. A., Cohn, J. B., . . . Horning, S. J. (2006). Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol, 24(19), 3121-3127. doi: 10.1200/jco.2005.05.1003
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA FASE III
Objetivo		Determinar la supervivencia libre de evento
PICO	**Población**	Inclusión: Mayores de 60 años con DLBCL no tratados. Revisión central de la patología y estadio I a IV. CHOP Vs. RCHOP modificado con R dos dias en ciclo 1 y luego en ciclos impares. Incluyen 546 pacientes 267 en RCHOP y 279 CHOP . 49% estadio IV; 42 % elevación de la DHL.
	Intervención	R-CHOP; CADA 2 SEMANAS; 8 CICLOS
	Comparación	CHOP; CADA 3 SEMANAS; 8 CICLOS
	Desenlance primario	Supervivencia libre de evento

	Desenlace secundario	Supervivencia libre de progresión
Tiempo de seguimiento		56 meses
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Métodos de evaluación		SLP se definió como el tiempo desde la asignación aleatoria a la recaída, el tratamiento de protocolo no, o la muerte. La supervivencia se mide a partir de la asignación al azar hasta la muerte por cualquier causa.
Metodología GRADE		No
Resultados		3y FFS: 53% RCHOP Vs 46% para CHOP. p=0.04. EL mantenimiento prolongo la SLE luego del tratamiento con CHOP pero no con RCHOP. SLE por grupos serian: RCHOP 77%; RCHOP + Mantenimiento: 79%; CHOP + Mantenimiento: 74%; CHOP 45%. Rituximab fue administrado como inducción o mantenimiento con quimioterapia CHOP . La SLP fue significativamente prolongada en pacientes con LDBCG mayores. Después de R-CHOP, ningún beneficio fue proporcionada por RM.
Conclusiones consistentes con evidencia		Si
Comentarios		El esquema es diferente a los otros. El mantenimiento no mostro beneficio en los pacientes tratados con RCHOP en induccion.

Referencia		Pfreundschuh, M., Schubert, J., Ziepert, M., Schmits, R., Mohren, M., Lengfelder, E., . . . Loeffler, M. (2008). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol, 9(2), 105-116. doi: 10.1016/s1470-2045(08)70002-0
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA FASE III
Objetivo		Determinar la supervivencia libre de evento
PICO	**Población**	1222 pacientes adultos entre 61 y 80 años, con diagnostico de Linfoma de Celulas B + CD8
	Intervención	Tratamiento de prefase (Inyección intravenosa de 1 mg de Vincristina y 100 mg de Prednisolona oral por 7 días) se indicaba para mejorar el estado funcional y disminuír los efectos colaterales del primer ciclo de quimioterapia. Para pacientes que se quejaban de fatiga posterior a dosis de Prednisolona se indicaba hidrocortisona (20 mg vía oral en la mañana y 10 mg vía oral a las 1200 h). Posteriormente se realizó aleatorización para recibir 6 u 8 ciclos de quimioterapia con o sin administración de Rituximab. Los pacientes con enfermedad bultosa recibían radioterapia local. Todos los pacientes recibieron soporte con filgastrim o lenograstim.
	Comparación	6 CHOP-14 VS 8 CHOP-14 VS 6 R-CHOP-14 VS 8 R-CHOP-14
	Desenlance primario	Supervivencia libre de evento
	Desenlace secundario	Supervivencia Global
Tiempo de seguimiento		Reclutamiento entre Julio 1 de 2000 y Junio 14 de 2005. Mediana de observación desde día de aleatorización fue 34,5 meses (rango 0,2-70,1).
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.

Métodos de evaluación	Todos los pacientes fueron estadificados posterior a 4 ciclos de tratamiento y después del final del tratamiento. Las evaluaciones de seguimiento fueron realizdas cada 3 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses durante el tercer a quinto año. Para seguimiento evaluaban exámenes de laboratorio tales como los realizados al inicio y tomografías seriadas de tórax y abdomen, respuesta de acuerdo al International Workshop criteria.
Metodología GRADE	No
Resultados	1242 pacientes aleatorizados en 203 instituciones. Se incluyeron 1222 en análisis por intención a tratar. La supervivencia libre de evento a 3 años fué de 47,2% despues de 6 ciclos de CHOP-14 (IC95% 41,2–53,3), 53,0% (47,0–59,1) después de 8 ciclos de CHOP-14, 66,5% (60,9–72,0) después de 6 ciclos de R-CHOP-14 y 63,1% (57,4–68,8) después de 8 ciclos de R-CHOP 14. Supervivencia global a 3 años fue de 67,7% (62,0–73,5) para 6 ciclos de CHOP-14, 66,0% (60,1–71,9) para 8 ciclos de CHOP-14, 78,1% (73,2–83,0) para 6 ciclos de R-CHOP-14 y 72,5% (67,1–77,9) para 8 ciclos de R-CHOP-14. La supervivencia global mejoró únicamente después de 6 ciclos de R-CHOP-14 (RR 0,63 [0,46–0,85], p=0,0031). En pacientes con respuesta parcial después de 4 ciclos de quimioterapia, 8 ciclos no fueron mejores que 6 ciclos
Conclusiones consistentes con evidencia	Seis ciclos de R-CHOP-14 significativamente mejoraron la supervivencia libre de evento, progresión y global en comparación a 6 ciclos de CHOP 14. La adición de más ciclos de quimioterapia después del sexto ciclo no está justificada.
Comentarios	De los cuatro regímenes evaluados en este estudio, 6 ciclos de R-CHOP-14 es el tratamiento de elección para pacientes mayores.

Estadios avanzados mayores de 18 años

Referencia		Cunningham, D., Hawkes, E. A., Jack, A., Qian, W., Smith, P., Mouncey, P., . . . Linch, D. (2013). Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet, 381(9880), 1817-1826. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60313-x
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA FASE III
Objetivo		Determinar la supervivencia global y toxicidad
PICO	**Población**	Mayores de 18 años, DLBCL, IA bultoso; IB a IV. Total: 1080 pacientes. 540 en cada brazo. 62% en cada grupo en estadio III o IV. Síntomas B en 44 y 46% en cada grupo. DHL elevada en 65% en cada grupo.
	Intervención	R-CHOP; CADA 3 SEMANAS (21 DIAS) ; 8 CICLOS
	Comparación	R-CHOP; CADA 2 SEMANAS (14 DIAS); 6 CICLOS + DOS CICLOS DE R DIA 1 CADA 2 SEMANAS
	Desenlance primario	Supervivencia global
	Desenlace secundario	Toxicidad, CR
Tiempo de seguimiento		46 meses
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.

Métodos de evaluación	Objetivo Primario: Supervivencia global. Secundario: PFS; Toxicidad y CR
Metodología GRADE	No
Resultados	La comparacion de R-CHOP-14 con R-CHOP-21 en 1080 Pacientes de Todos los Grupos de Pronostico Mostro Que R-CHOP-14 No Es superior a R-CHOP-21; por lo del tanto, en la época de rituximab, 21-CHOP-R Sigue Siendo el Tratamiento de primera línea Estándar para LBDCG
Conclusiones consistentes con evidencia	Si
Comentarios	Mas de la mitad ocurrió en mayores de 65 años

Referencia		Ketterer, N., Coiffier, B., Thieblemont, C., Ferme, C., Briere, J., Casasnovas, O., . . . Haioun, C. (2013). Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-1B). Ann Oncol, 24(4), 1032-1037. doi: 10.1093/annonc/mds600
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA FASE III
Objetivo		Determinar la supervivencia libre de evento
PICO	**Población**	223 Pacientes entre 18 y 65 años, con diagnostico de Linfoma Difuso de Celulas B. NINGUN PUNTO DE RIESGO EN EL IPI.
	Intervención	ACVBP
	Comparación	R-ACVBP
	Desenlance primario	Supervivencia libre de evento
	Desenlace secundario	Supervivencia global
Tiempo de seguimiento		No especifica
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Métodos de evaluación		Evento : progresión de la enfermedad durante o después (para los respondedores parciales) de tratamiento , la recaída en respondedores completos o no confirmados , la muerte por cualquier causa, o la introducción de un nuevo tratamiento sin evidencia de progresión o recaída (incluyendo radioterapia) , lo que ocurriera primero.
Metodología GRADE		No
Resultados		La Supervivencia libre de evento a 2 años fue de 74 · 8% (IC del 95%: 71 · 0-78 · 4) en el grupo de R-CHOP-21 y 75 · 4% (71 · 8-79 · 1) en el grupo R-CHOP-14 . Se reportaron 14 (1%) recaída del SNC (ocho en R-CHOP-21 y seis en el grupo R-CHOP-14 grupo), con recurrencias aisladas en siete de estos pacientes (cuatro [<1%] en el grupo R-CHOP- 21 y tres [<1%] en el grupo de R-CHOP-14). La Supervivencia Global a 2 años fue de 80 · 8% (77 · 5-84 · 2) en el grupo de R-CHOP-21 y 82 · 7% (79 · 5-85 · 9) en el grupo R-CHOP-14 .
Conclusiones consistentes con evidencia		Si

Comentarios	Cerrado de forma temprana. Requerian 400 pacientes. La baja tasa de reclutamiento derivo en el cierre. El estudio esta subpotenciado para rechazar la hipotesis nula.

Referencia		Pfreundschuh, M., Kuhnt, E., Trumper, L., Osterborg, A., Trneny, M., Shepherd, L., . . . Murawski, N. (2011). CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol, 12(11), 1013-1022. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70235-2
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA
Objetivo		Determinar la supervivencia libre de evento
PICO	**Población**	824 pacientes con LBDCG CD20+ sin tratamiento previo, sin factores de riesgo o con 1 factor de riesgo de acuerdo a aa-IPI de 177 instituciones en 18 países
	Intervención	CHOP21 ; Radioterapia (30–40 Gy, de acuerdo a estándares de cada país) en sitios de enfermedad bultosa primaria a discreción del tratante. Soporte con filgrastim o lenograstim también a discreción.
	Comparación	R CHOP 21 días , 22, 43, 64, 85 y 106 106; Radioterapia (30–40 Gy, de acuerdo a estándares de cada país) en sitios de enfermedad bultosa primaria a discreción del tratante. Soporte con filgrastim o lenograstim también a discreción.
	Desenlance primario	Supervivencia libre de evento
	Desenlace secundario	supervivencia global, libre de evento y progresión sin incremento en riesgo de toxicidad , aparición de segundas neoplasias.
Tiempo de seguimiento		56 meses
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Métodos de evaluación		Examen físico, exámenes relevantes de laboratorio (los usados para estadificación), TAC de tórax y abdomen, biopsia de médula ósea en caso de compromiso previo por linfoma.
Metodología GRADE		No
Resultados		411 pacientes aleatorizados para recibir CHOP, 413 pacientes para recibir R-CHOP. Supervivencia libre de evento a 6 años 55,8% (IC 95% 50,4–60,9; 166 eventos) para pacientes asignados al grupo CHOP y 74,3% (69,3–78,6; 98 eventos) para el grupo R-CHOP. Diferencia entre los grupos de 18,5%, 11,5–25,4; log-rank p<0·0001. La supervivencia libre de progresión a 6 años fue mayor significativamente menor para el grupo CHOP (63,9%, IC 95% 58,4–68,9) que para el grupo R-CHOP (80,2%, 75,4–84,1. DIferencia entre los grupos 16,3%, 9,5–23,0; log-rank p<0·0001. 43 recaídas en grupo CHOP y 34 en R-CHOP. Supervivencia a 72 meses libre de recaída significativamente menor en CHOP que en R-CHO P (80,0% [IC 95% 73,7–85,0] vs 86,1% [81,0–89,9]. Diferencia entre los grupos 6,1% [1,1–13,2]; log-rank p=0·046. 73 muertes en grupo CHOP, 40 en grupo R-CHOP. Supervivencia global a 6 años mayor en grupo CHOP que en R-CHOP (90,1% [IC 95% 86,4–92,9] vs 80,0% [75,3–83,9]. Diferencia entre los subgrupos 10,1% [4,8–15,4], log-rank p=0·0004)
Conclusiones consistentes con evidencia		Si
Comentarios		Con este estudio además de demostrar los beneficios a largo plazo de la adición de Rituximab a CHOP, se demostró que no existe diferencia entre 6 y 8 ciclos de quimioterapia.

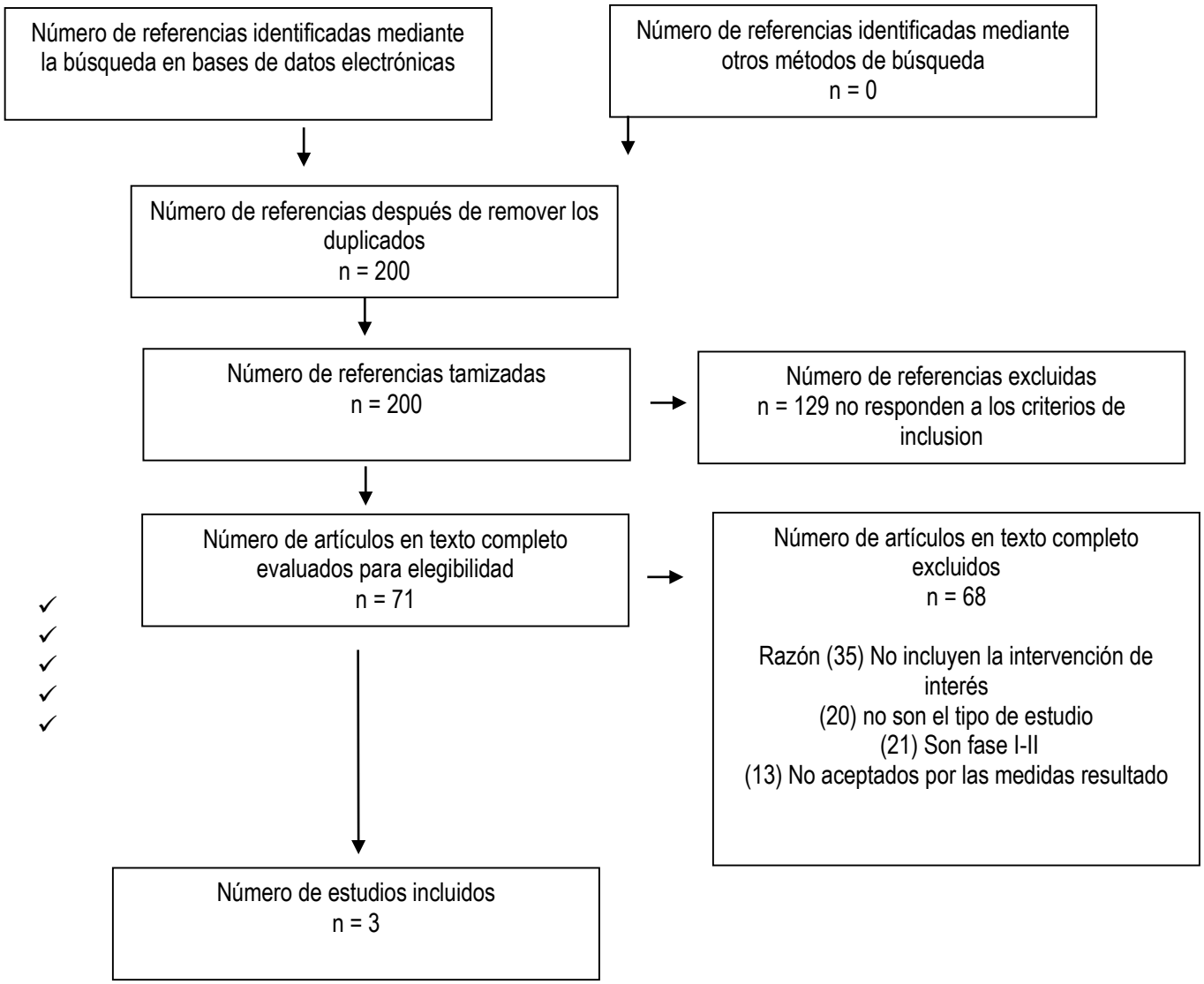
Referencia		Recher, C., Coiffier, B., Haioun, C., Molina, T. J., Ferme, C., Casasnovas, O., . . . Tilly, H. (2011). Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet, 378(9806), 1858-1867. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61040-4
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA FASE III
Objetivo		Determinar la supervivencia libre de evento
PICO	**Población**	Edad: 18 a 59 años. DLBCL no tratado. Solamente un punto en el aaIPI; Aleatorizados 1:1
	Intervención	R-CHOP 21 X 8 CICLOS + IT EL DIA 1 DE LOS PRIMEROS CUATRO CICLOS
	Comparación	R-ACVBP MAS INTRATECAL SIGUE EN EL PROCOLO CON LAS SECUENCIAS Y COMBINACIONES DEFINIDAS.
	Desenlance primario	Supervivencia libre de evento
	Desenlace secundario	
Tiempo de seguimiento		56 meses
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Métodos de evaluación		Evento : progresión de la enfermedad durante o después (para los respondedores parciales) de tratamiento , la recaída de respuesta completa completos o no confirmados , la muerte por cualquier causa, o la introducción de un nuevo tratamiento sin evidencia de progresión o recaída (incluyendo radioterapia) , lo que ocurriera primero.
Metodología GRADE		No
Resultados		Tras una mediana de seguimiento de 56 meses (IQR 27-60), 143 (47 %) pacientes en el grupo de R- CHOP14 y 140 (47 %) en el grupo R- CHOP21 presentado con un evento. Dos tercios de los eventos fueron la progresión o recaída (tabla 4) . 3 años de supervivencia libre de eventos (figura 2A) fue similar entre los grupos R- CHOP14 y R- CHOP21 (56 % [IC 95%: 50-62] frente a 60 % [55-66] , respectivamente ; razón de riesgo 1 · 04 ; IC del 95%: 0 · 82-1 · 31 ; p = 0 · 7614) . La mediana de supervivencia libre de eventos fue de 68 · 6 meses (IC del 95 %41 · 7 a no estimable [NE]) en el grupo R- CHOP14 y 53 · 6 (45 · 6 a NE) en el grupo R- CHOP21 . Una respuesta completa rma completa o unconfi en theend de tratamiento se logró en 216 (71 %) pacientes en el grupo de R- CHOP14 y 220 (74 %) en el grupo R- CHOP21 . Se observaron respuestas globales en 268 (87 %) y 257 (86 %) pacientes , respectivamente (p = 0 · 6214) . En los pacientes ancianos no tratados utilizan grandes linfoma de células B y al menos un pronóstico adverso, a 2 semanas de densa dosis régimen R-CHOP no mejoró efi cacia en comparación con el calendario estándar de 3 semanas. La frecuencia de efectos secundarios tóxicos fue similar entre los regímenes, pero R-CHOP14 se asoció con mayor necesidad de transfusión de linea roja
Conclusiones consistentes con evidencia		Si
Comentarios		Es el seguimiento a diez años del estudio anterior. Debería considerarse un solo estudio.

Referencia		Delarue, R., Tilly, H., Mounier, N., Petrella, T., Salles, G., Thieblemont, C., Bosly, A. (2013). Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 14(6), 525-533. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70122-0
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA FASE III
Objetivo		Determinar la supervivencia libre de evento
PICO	**Población**	60 a 80 años, DLBCL , Por lo menos un punto en el aaIPI. Incluyeron 304 en R-CHOP 14 y 298 en R-CHOP21.
	Intervención	R-CHOP; CADA 2 SEMANAS; 8 CICLOS
	Comparación	CHOP; CADA 3 SEMANAS; 8 CICLOS
	Desenlance primario	Supervivencia libre de evento
	Desenlace secundario	Evento : progresión de la enfermedad durante o después (para los respondedores parciales) de tratamiento , la recaída de respuesta completa completos o no confirmados , la muerte por cualquier causa, o la introducción de un nuevo tratamiento sin evidencia de progresión o recaída (incluyendo radioterapia) , lo que ocurriera primero.
Tiempo de seguimiento		56 meses
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Métodos de evaluación		Evento : progresión de la enfermedad durante o después (para los respondedores parciales) de tratamiento , la recaída de respuesta completa completos o no confirmados , la muerte por cualquier causa, o la introducción de un nuevo tratamiento sin evidencia de progresión o recaída (incluyendo radioterapia) , lo que ocurriera primero.
Metodología GRADE		No
Resultados		Tras una mediana de seguimiento de 56 meses (IQR 27-60), 143 (47 %) pacientes en el grupo de R- CHOP14 y 140 (47 %) en el grupo R- CHOP21 presentado con un evento. Dos tercios de los eventos fueron la progresión o recaída (tabla 4) . 3 años de supervivencia libre de eventos (figura 2A) fue similar entre los grupos R- CHOP14 y R- CHOP21 (56 % [IC 95%: 50-62] frente a 60 % [55-66] , respectivamente ; razón de riesgo 1 · 04 ; IC del 95%: 0 · 82-1 · 31 ; p = 0 · 7614) . La mediana de supervivencia libre de eventos fue de 68 · 6 meses (IC del 95 %41 · 7 a no estimable [NE]) en el grupo R- CHOP14 y 53 · 6 (45 · 6 a NE) en el grupo R- CHOP21 . Una respuesta completa rma completa o unconfi en theend de tratamiento se logró en 216 (71 %) pacientes en el grupo de R- CHOP14 y 220 (74 %) en el grupo R- CHOP21 . Se observaron respuestas globales en 268 (87 %) y 257 (86 %) pacientes , respectivamente (p = 0 · 6214) . En los pacientes ancianos no tratados utilizan grandes linfoma de células B y al menos un pronóstico adverso, a 2 semanas de densa dosis régimen R-CHOP no mejoró efi cacia en comparación con el calendario estándar de 3 semanas. La frecuencia de efectos secundarios tóxicos fue similar entre los regímenes, pero R-CHOP14 se asoció con mayor necesidad de transfusión de linea roja
Conclusiones consistentes con evidencia		Si
Comentarios		Es el seguimiento a diez años del estudio anterior. Debería considerarse un solo estudio.

Referencia		Delarue, R., Tilly, H., Mounier, N., Petrella, T., Salles, G., Thieblemont, C., Bosly, A. (2013). Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 14(6), 525-533. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70122-0
Fecha de diligenciamiento		**13-Jun-14**
Tipo de diseño		ECA FASE III
Objetivo		Determinar la supervivencia libre de evento
PICO	**Población**	60 a 80 años, DLBCL , Por lo menos un punto en el aaIPI. Incluyeron 304 en R-CHOP 14 y 298 en R-CHOP21.
	Intervención	R-CHOP; CADA 2 SEMANAS; 8 CICLOS
	Comparación	CHOP; CADA 3 SEMANAS; 8 CICLOS
	Desenlance primario	Supervivencia libre de evento
	Desenlace secundario	Evento : progresión de la enfermedad durante o después (para los respondedores parciales) de tratamiento , la recaída de respuesta completa completos o no confirmados , la muerte por cualquier causa, o la introducción de un nuevo tratamiento sin evidencia de progresión o recaída (incluyendo radioterapia) , lo que ocurriera primero.
Tiempo de seguimiento		56 meses
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Métodos de evaluación		Evento : progresión de la enfermedad durante o después (para los respondedores parciales) de tratamiento , la recaída de respuesta completa completos o no confirmados , la muerte por cualquier causa, o la introducción de un nuevo tratamiento sin evidencia de progresión o recaída (incluyendo radioterapia) , lo que ocurriera primero.
Metodología GRADE		No
Resultados		Tras una mediana de seguimiento de 56 meses (IQR 27-60), 143 (47 %) pacientes en el grupo de R- CHOP14 y 140 (47 %) en el grupo R- CHOP21 presentado con un evento. Dos tercios de los eventos fueron la progresión o recaída (tabla 4) . 3 años de supervivencia libre de eventos (figura 2A) fue similar entre los grupos R- CHOP14 y R- CHOP21 (56 % [IC 95%: 50-62] frente a 60 % [55-66] , respectivamente ; razón de riesgo 1 · 04 ; IC del 95%: 0 · 82-1 · 31 ; p = 0 · 7614) . La mediana de supervivencia libre de eventos fue de 68 · 6 meses (IC del 95 %41 · 7 a no estimable [NE]) en el grupo R- CHOP14 y 53 · 6 (45 · 6 a NE) en el grupo R- CHOP21 . Una respuesta completa rma completa o unconfi en theend de tratamiento se logró en 216 (71 %) pacientes en el grupo de R- CHOP14 y 220 (74 %) en el grupo R- CHOP21 . Se observaron respuestas globales en 268 (87 %) y 257 (86 %) pacientes , respectivamente (p = 0 · 6214) . En los pacientes ancianos no tratados utilizan grandes linfoma de células B y al menos un pronóstico adverso, a 2 semanas de densa dosis régimen R-CHOP no mejoró efi cacia en comparación con el calendario estándar de 3 semanas. La frecuencia de efectos secundarios tóxicos fue similar entre los regímenes, pero R-CHOP14 se asoció con mayor necesidad de transfusión de linea roja
Conclusiones consistentes con evidencia		Si
Comentarios		Es el seguimiento a diez años del estudio anterior. Debería considerarse un solo estudio.

Pregunta 2. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?

Figura 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



Características de los estudios

Referencia	Aribi,M., Mesli, N., Remla, N., Sari, B. E., Taleb, A., Touhami, H., . . . Meguenni,K. (2010). Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma inrelapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial inAlgeria. J Cancer Res Ther, 6(1),41-46. doi: 10.4103/0973-1482.63572
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	ECA Fase III
Criterios de inclusión/ Exclusión	Criterios de Inclusion: Pacientes con linfoma NH de celulas B en recaida o refractarios a tratamiento convencional (CHOP), todos los estadios Criterios de Exclusion: Linfomas NH asociados con otro tipo de cáncer, deficiencia hepática marcada, deficiencia renal o metabolica, serología positiva para VIH, historias de linfoma, linfoma indolente de celulas B y linfoma Linfoblastico.
Población	96 pacientes de 60 a 70 años con linfoma de células B Refractarios o en recaída, después de quimioterapia CHOP
Tiempo seguimiento	3 años
Intervenciones	El grupo de intervención se manejó tres grupos ESHAP cada 28 días y el grupo de comparación 3 ciclos de GDP cada 28 días
Resultados	La supervivencia global a 3 años fue del 11,8% (95%IC 8,9-14,6) después de tres ciclos de ESHAP (GA) y el 20,5% (16,5-24,5) después de tres ciclos de GPD (gb) (P = 0,001). La tasa de respuesta global fue 63% en el documento GB vs 55% en GA (P = 0,01); de tres años libre de eventos la supervivencia fue del 11,1% después de ESHAP régimen (IC del 95%: 8,5 a 13,7) y 19,7% después de GPD (15,9 a 23,5) (P = 0,0001) Tres años la supervivencia libre de progresión fue de 10,9% después del tratamiento ESHAP(IC del 95%: 8,2 a 13,7), y el 20,5% después de GPD (16,3-24) (P = 0.0003) [Figura 3]. Además, hay una alta tasa de recaída en GA en comparación con GB (38% vs 26%, P <0,025). El análisis univariado mostró que ESHAP régimen no era asociado con la supervivencia general (RR = 0,31, IC del 95%: 0,16 a 0,58; P = 0,000) y la supervivencia libre de eventos (0,16, 0,04 a 0,62, P <0,001) y libre de progresión (0,33, 0,16 a 0,69, P <0,001). Por contrario, GPD estuvo relacionado a una mejora global la supervivencia (RR = 2,02, IC 95% 1,59-2,56, p = 0,000) y

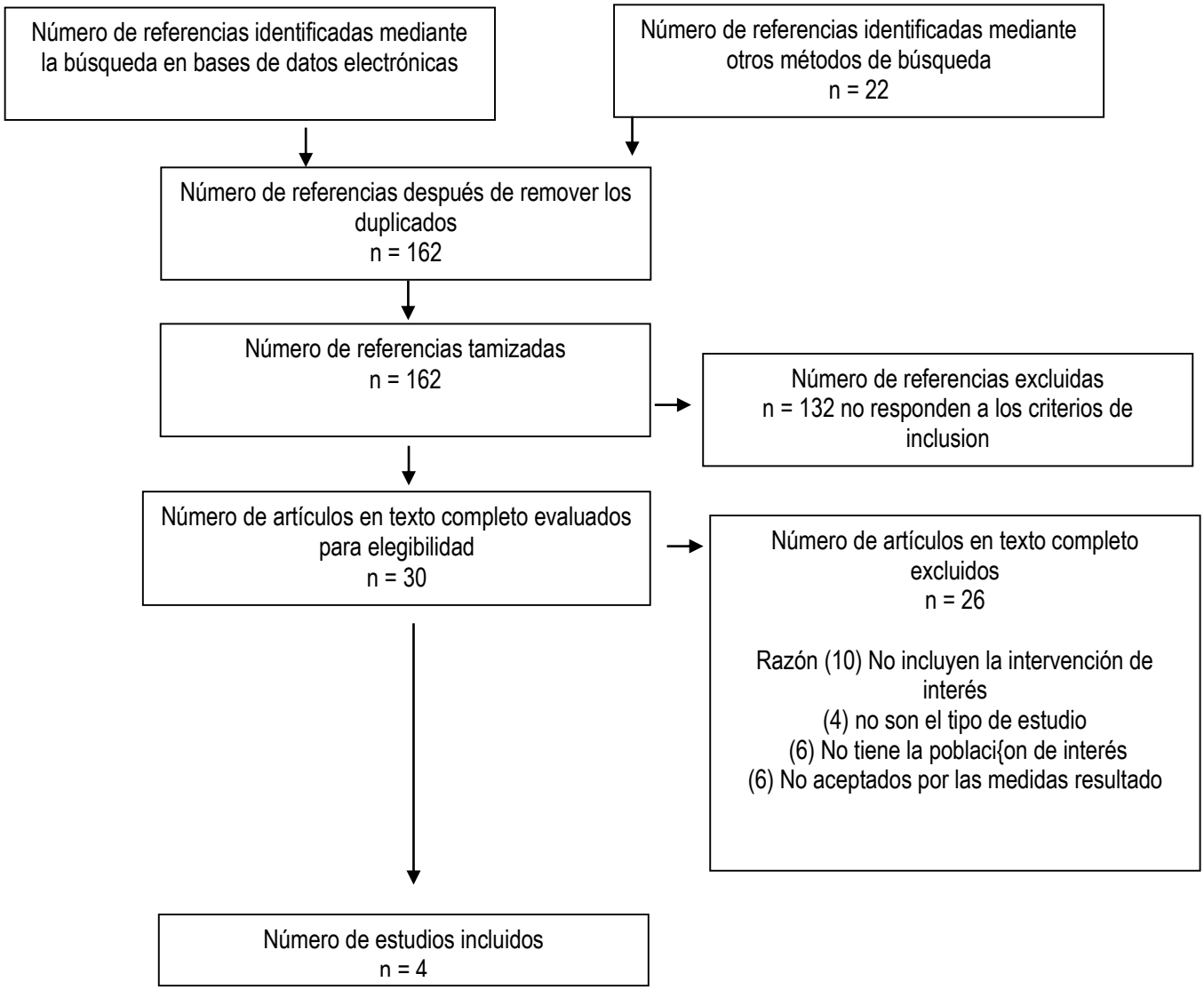
	supervivencia libre de evento (2,03, 1,64 a 2,52, P <0,001) y libre de progresión (1,86, 1,46 a 2,37, P <0,001)
Referencia	Aviles, A., Neri, N., Huerta-Guzman, J., & de Jesus Nambo, M. (2010). ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 10(2), 125-128. doi: 10.3816/CLML.2010.n.017
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	ECA Fase III
Criterios de inclusión/ exclusión	Criterios de Inclusion: Linfoma de celulas B confirmado histológicamente, en recaido o progresivo primario, la confirmación por CD20+ de acuerdo a los criterios diagnosticos ECOG, estados mayores a 2 . Criterios de Exclusion: Pacientes con otros diganosticos de linfoma serología para VIH+, hepatitis B y C, infiltración positiva para sistema nervioso.
Población	100 pacientes de 32 A 63 años 83 refractarios y 17 por recaída con riesgo clínico por IPI alto o alto intermedio. Estadio IV con confirmación histológica CD20 para linfoma de células B
Tiempo seguimiento	64,5 meses
Intervenciones	Dos brazos de tratamiento, uno de 6 ciclos de quimioterapia de reinducción con ESHAP a dosis convencionales + Rituximab y el brazo control 6 ciclos de quimioterapia de reinducción con ESHAP a dosis convencionales
Resultados	En los resultados se observó recaída en 30 pacientes (16 en el brazo ESHAP y 14 en el grupo de R-ESHAP, análisis actuarial a los 5 años mostró que la sobrevida libre de progresion fue de 51% (IC del 95%, 43% -60%) en el brazo ESHAP y el 50% (IC del 95%, 42% -58%) en el R-ESHAP (P = 0,6). 72 pacientes murieron: 37 en ESHAP y 35 en R-ESHAP; por lo tanto, las curvas actuariales para supervivencia global a 5 años fueron 31% (IC del 95%, 24% -38%) y 26% (IC del 95%, 21% -39%) para ESHAP y R-ESHAP, respectivamente (P = 0,8). Un total de 81 pacientes recibido las dosis previstas en 6 ciclos de quimioterapia. El estudio concluye que el tratamiento de los pacientes frágiles es posible con ESHAP y R-ESHAP bien tolerados

Referencia	Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C., Trneny, M., . . . Schmitz, N. (2010). Salvage regimens with autologous transplantation for

	relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol, 28(27), 4184-4190. doi: 10.1200/jco.2010.28.1618
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	ECA Fase III
Criterios de inclusión/ exclusión	Criterios de Inclusion: Pacientes con linfoma NH de celulas B agresivo CD20+ en recaida o con no respuesta de remision completa con régimen CHOP. En estadios 0 a 1. Criterios de Exclusion: Compromiso de sistema nervioso central, Serología positiva para VIH, desordenes Linfoproliferativos postransplante e inadecuada función organica.
Población	396 pacientes de 19 a 65 años con DLBCL recaido o refractarios a primera linea CHOP. 62% de los pacientes habia recibido un esquema CHOP like con rituximab
Tiempo seguimiento	27 meses
Intervenciones	2 brazos de tratamiento R ICE o R DHAP seguido de trasplante, seguido de una segunda aleatorizacion a rituximab de mantenimiento o no.
Resultados	Después de la quimioterapia de rescate pero antes del trasplante la tasa de respuesta global sumando CR, CRu y PR fue de 63.5% en el brazo de R ICE y de 62.8% en el brazo de R DHAP. Los factores que afectaron la tasa de respuesta fueron la enfermedad recaída o refractaria, menos de 12 meses después del diagnóstico con un IPI de 2 o 3 y tratamiento previo con rituximab pero no el brazo de tratamiento. Luego de 27 meses de seguimiento, la supervivencia libre de evento a 3 años fue 31% sin diferencias entre R ICE y RDHAP (26% y 35%). La supervivencia libre de progresión a 3 años tampoco fue diferente entre los dos de 31% RICE y 42% RDHAP y tampoco hubo diferencia en la supervivencia global entre los brazos de RICE 47% y RDHAP 51% . Los autores concluyen que los esquemas de tratamiento RICE y RDHAP administrados cada 3 semanas tiene resultados similares en respuesta completa y supervivencia libre de evento, progresión y global en pacientes con DLBCL tratados en primera línea con un esquema CHOP like con o sin rituximab. Las variables que determinar un pronóstico adverso son la progresión antes de 12 meses y el tratamiento previo con rituximab.

Pregunta 3. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes?

Figura 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



Características de los estudios

Referencia	Haioun, C., Mounier, N., Emile, J. F., Ranta, D., Coiffier, B., Tilly, H., . . . Gisselbrecht, C. (2009). Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. Ann Oncol, 20(12), 1985-1992. doi: 10.1093/annonc/mdp237
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	ECA Fase III
Criterios de inclusión/ Exclusión	Criterios de Inclusión: Pacientes con linfoma de células B, diagnostico de acuerdo a la clasificación de OMS, con aa-IPI puntaje 2 o 3. Criterios de Exclusión: Otros diagnósticos de linfoma, contraindicaciones a las Antraciclinas, insuficiencia cardiaca, fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 50%, serología positiva para VIH o Hepatitis B.
Población	476 pacientes de 40 centros de reclutamiento diagnosticados con linfoma de células B CD20+ con criterios de clasificación WHO con un aa-IPI de 2 a 3 en primera línea
Tiempo seguimiento	5 años
Intervenciones	El estudio empleo 2 etapas de aleatorización, en la primera los pacientes fueron asignados a terapia de inducción ACVBP y un segundo grupo a terapia de inducción AC/ACE, los cuales fueron estratificados de acuerdo a los centros y al IPI. Los pacientes recibieron 4 ciclos de terapia de inducción, con 2 semanas de intervalo. Se evaluaron las respuestas después del día 45 y 65, después del trasplante y los pacientes fueron estratificados de acuerdo a su nivel de respuesta. Los pacientes que tuvieron remisión parcial fueron elegibles para la segunda aleatorización a dos grupos, uno con Rituximab y el otro con solo observación
Resultados	De los 476 pacientes que recibieron terapia de inducción 402 (84.5%) presentaron remisión parcial o completa que les permitieron ser elegibles para HDT, las tasas de remisión completa al tratamiento de inducción fueron de 63% con ACVBP y 65% con ACE. La remisión parcial en los dos grupos fue del 22% y 19% respectivamente. 72 pacientes (18%) que experimentaron remisión parcial o completa no recibieron HDT por su falla temprana, leucoforesis o eventos adversos. De los 402 pacientes restantes 72 se retiraron del estudio por lo cual solo a 330 se les administro HDT. De estos 330 pacientes algunos se perdieron en seguimiento y a la segunda aleatorización pasaron 269 pacientes, 139 recibieron el Rituximab, y 130 a observación. Luego de la 2 aleatorización se encontró: la supervivencia libre de evento en el brazo de Rituximab 80% (CI 95% - 72% a 86%) comparado con el brazo de observación

	71% (CI 95% - 62% a 78%) P=0,099. Tampoco se encontraron diferencias significativas estadísticamente con los puntajes del IPI, entre el grupo IPI-2 supervivencia libre de evento 82% y 73% para Rituximab y observación respectivamente P=0.056, para el grupo IPI-3 supervivencia libre de evento 70% y 65% para Rituximab y observación respectivamente P=0.0598. la supervivencia global para los 2 tipos de terapia e inducción no tuvo diferencia significativa 53% para el ACVBP y 48% para el ACE/AC P=0.505. La supervivencia libre de evento en la 2 aleatorización en el brazo de Rituximab fue del 86% (CI 95% - 75% a 92%) y del 68% en el brazo de observación (CI 95% - 53% a 796%) para aquellos que no recibieron consolidación P=0.023
Referencia	Olivieri, A., Santini, G., Patti, C., Chisesi, T., De Souza, C., Rubagotti, A, Sertoli, M. R. (2005). Upfront high-dose sequential therapy (HDS) versus VACOP-B with or without HDS in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: long-term results by the NHLCSG. Ann Oncol, 16(12), 1941-1948. doi: 10.1093/annonc/mdi399
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	ECA Fase III
Criterios de inclusión/ exclusión	Criterios de Inclusión: Pacientes con linfoma NH de células largas de acuerdo con los criterios WF estadios 2, 3 y 4 de acuerdo al sistema ANN ARBOR. Criterios de Exclusion: Serología positiva para VIH o Hepatitis B o C, quimioterapia previa.
Población	223 pacientes entre 15 a 60 años con linfoma de células B
Tiempo seguimiento	5 años
Intervenciones	Los pacientes fueron aleatorizados a 2 brazos, 106 a Vacop-B por 12 semanas y 117 a Vacop-B por 8 semanas seguido de trasplante autologo con acondicionamiento BEAM
Resultados	Los pacientes del brazo A que alcanzaron la remisión completa o no confirmada continuaron con evaluación, y aquellos que tuvieron respuesta parcial o no respuesta fueron enviados a un tratamiento de rescate con HDS/HDT, en los pacientes del brazo B que después de 8 semanas no mostraron remisión se procedió con esquema HDS/HDT y recibieron esquema de tratamiento DHAP. En los 2 brazos en los pacientes con enfermedad Bulky y diagnosticados con masas residuales fueron tratados recibiendo radioterapia. Los pacientes fueron acondicionados con BEAM y PBPC. Resultados en el brazo a después de 12 semanas de VACOP-B 65 pacientes (61,3%) alcanzaron la remisión completa y la remisión completa no confirmada, 31 pacientes (29.3%) alcanzaron la remisión parcial y 10 pacientes nunca tuvieron remisión; 41 pacientes con enfermedad persistente fueron elegibles para HSD/HDT pero 12 no recibieron o completaron la terapia por enfermedad progresiva o toxicidad cardiaca, 29

	pacientes completaron el HSD/HDT, y 15 alcanzaron la remisión completa, en conclusión 80 (75.5%) 106 pacientes alcanzaron la remisión completa, 16 pacientes (15%) remisión parcial y 10 (9.5%) progresaron en la enfermedad. En el brazo B después de 8 semanas de VACOP-B, 79 pacientes (68%) completaron HSD/ASCT. En este procedimiento 85 (72.6%) de los pacientes alcanzaron remisión completa y 15 (12.8%) remisión parcial, 17 (14.6%) progresaron en la enfermedad. Supervivencia, con una media de seguimiento de 62 meses y un estimado a 7 años la supervivencia global de los 223 pacientes fue de 58,8%. Por intención a tratar no se encontró diferencia significativa entre los brazos A y B, 60% y 57,8% respectivamente (P=0,5). De los 165 pacientes que alcanzaron remisión completa 66,6% se estimó sobrevida libre de enfermedad a años, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue del 62% en el brazo A y 71% en el brazo B (P=0,2). La supervivencia libre de progresión a nivel global fue de 43,6% y siendo 44,9% para brazo A y 40,9% para brazo B

Referencia	Martelli, M., Vignetti, M., Zinzani, P. L., Gherlinzoni, F., Meloni, G., Fiacchini, M.,Mandelli, F. (1996). High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: a prospective randomized italian multicenter study. J Clin Oncol, 14(2), 534-542.
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	ECA Fase III
Criterios de inclusión/ exclusión	Criterios de Inclusion: Pacientes no tratados de Linfoma NH de células B de alto grado Centroblasticos o inmunoblasticos, de acuerdo al WF estadios 2 a 4. Criterios de Exclusión: Serologia para VIH positivo, y compromiso mayor a 3 sistemas.
Población	286 pacientes de 15 a 60 años no tratados de linfoma no Hodking de todos los subtipos
Tiempo seguimiento	4 años
Intervenciones	2 brazos, el brazo de intervención F-MACHOP en 4 ciclos + 2 ciclos de F-MACHOP si existía remisión completa termina tratamiento, si tenía recuperación parcial se aletorizaban DHAP o ABMT, en el grupo control 8 ciclos de MACOP-B y F-MACHOP en 4 ciclos si existía remisión completa termina tratamiento, si tenía recuperación parcial se aleatorizaban DHAP o ABMT
Resultados	De los 286 pacientes evaulados y asignados a los 2 grupos 185 (64.7%) tuvieron remision completa, y 77 tuvieron remision parcial, 14 (4.9%) fueron resistentes

	primarios y 10 (3.5%) murieron por toxicidad aguda durante la primera línea de tratamiento. Los pacientes que tuvieron remisión completa 86 (61%) en el MACOP-B y 99 (67%) en el F-MACHOP completaron la terapia adicional de 4 o 2 ciclos. La probabilidad de supervivencia libre de recaída del grupo completo 185 pacientes fue del 74% proyectada a 50 meses, no se encontraron diferencias significativas en los dos brazos de tratamiento para la supervivencia global o para la supervivencia libre de recaída después de 40 meses. De los 77 pacientes restantes de remision parcial 28 (36%) no continuaron el tratamiento y 49 (64%) fueron aleatorizados, 22 a altas dosis de quimioterapia+ ABMT y 27 a dosis de salvamento de DHAP
Referencia	Philip, T., Armitage, J. O., Spitzer, G., Chauvin, F., Jagannath, S., Cahn, J. Y., . . . et al. (1987). High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 316(24), 1493-1498. doi: 10.1056/nejm198706113162401
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	ECA Fase III
Criterios de inclusión/ exclusión	Criterios de Inclusión: Pacientes con linfoma NH de grados alto e intermedio en recaida con previo tratamiento con Doxorubicin Criterios de Exclusion: Pacientes con otros diagnósticos de linfoma
Población	215 pacientes (126 hombres, 89 mujeres) entre 18 y 60 años con linfoma no-hodgking en recaída. 163 grado intermedio, 52 alto grado
Tiempo seguimiento	Reclutamiento entre julio de 1987 y junio de 1994, 51 centros. Mediana de seguimiento 63 meses.
Intervenciones	todos los pacientes recibieron 2 ciclos de quimioterapia convencional (DHAP). Los 109 pacientes que tuvieron respuesta a quimioterapia eran aleatorizados para recibir 1 a 4 ciclos de quimioterapia + radioterapia, y al grupo control radioterapia+quimioterapia intensiva y trasplante autologo de medula ósea (55).
Resultados	La tasa de respuesta fué de 84% en el grupo en el que se realizó tamo y 44% en el grupo de quimioterapia convencional sin trasplante. A 5 años la tasa de supervivencia libre de evento fué de 46% en el grupo de tamo y 12% en el grupo de quimioterapia convencional (p <0.001) y la tasa de supervivencia global fué de 53 y 32% respectivamente.

Author(s):
Date: 2014-12-01
Question: Should VACOP-B vs VACOP-B + trasplante autologo be used for LBDCG?
Settings:
Bibliography: Olivieri 2005

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**VACOP-B**	**VACOP-B + trasplante autologo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de remisión completa (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[2]	no serious imprecision	none	65/106 (61.3%)	0%	-	-	□□□□ LOW	CRITICAL
Supervivencia global												
1	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	serious[2]	serious[1]	none	69/106 (65.1%)	0/117 (0%)	-	-		CRITICAL
								0%		-		
Supervivencia libre de enfermedad												
1	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	66/106 (62.3%)	83/117 (70.9%)	-	709 fewer per 1000 (from 709 fewer to 709 fewer)	□□□□ LOW	CRITICAL
								0%		-		
Supervivencia libre de progresión												
1	randomised trials	serious[4]		serious[1,3]	serious[3]	none	46/106 (43.4%)	48/117 (41%)	-	410 fewer per 1000 (from 410 fewer to 410 fewer)		CRITICAL
								0%		-		

[1] No se incluyo rituximab en el esquema inicial de manejo
[2] No hay calculo de HR
[3] No explanation was provided
[4] Se incluyeron pacientes de otros fenotipos.

Author(s):
Date: 2014-09-09
Question: Should trasplante autologo vs quimioterapia convencional be used for LBDCG en recaida?
Settings:
Bibliography: Philippe 1995

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Trasplante autologo	Quimioterapia convencional	Relative (95% CI)	Absolute		
Tasa de respuesta												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	46/55 (83.6%)	24/54 (44.4%)	-	444 fewer per 1000 (from 444 fewer to 444 fewer)	□□□□ LOW	CRITICAL
								0%		-		
Supervivencia libre de evento												
1	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	25/55 (45.5%)	7/54 (13%)	-	130 fewer per 1000 (from 130 fewer to 130 fewer)	□□□□ LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Ausencia de analisis por intencion a tratar
[2] No se informa el IC
[3] No explanation was provided

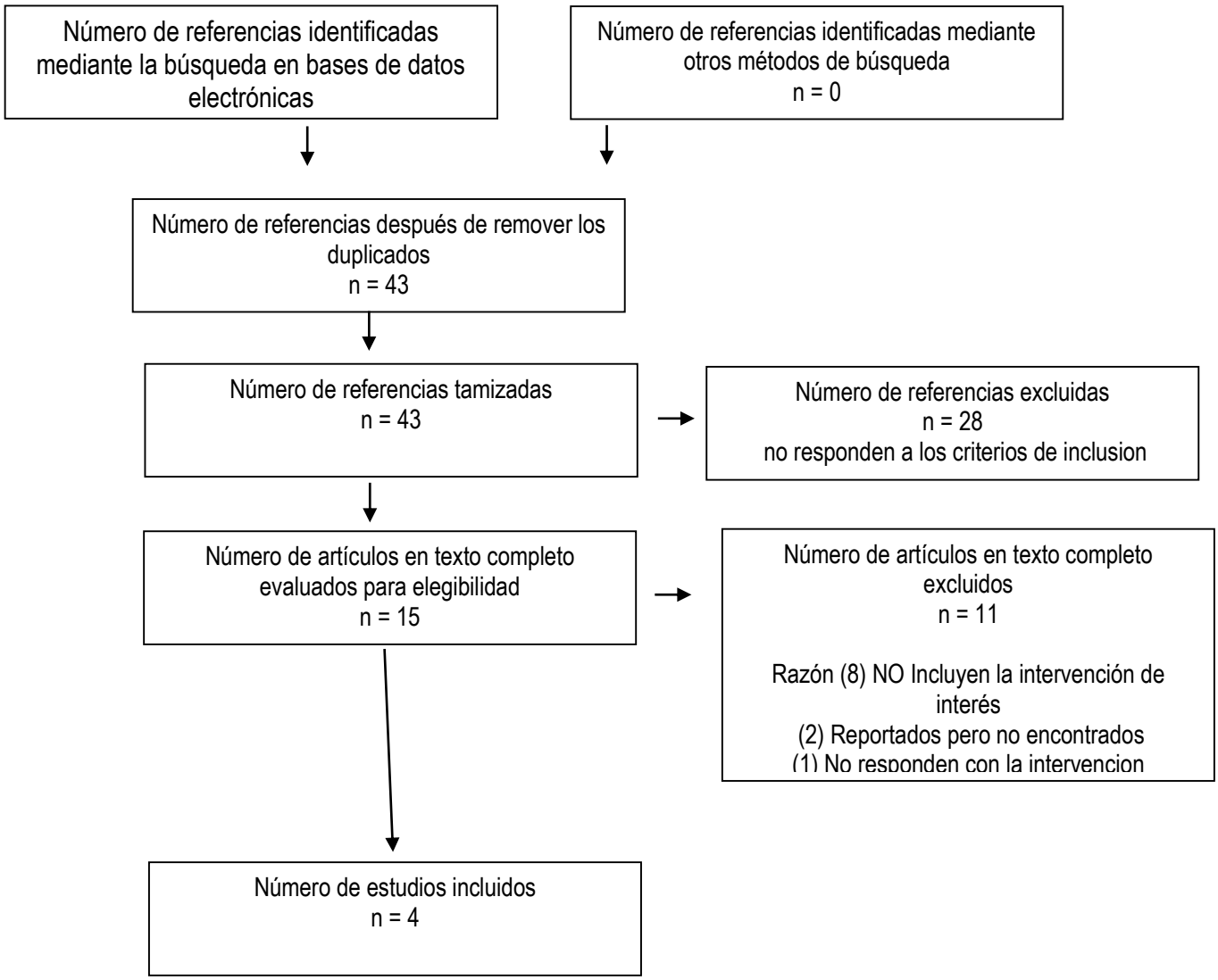
Author(s):
Date: 2015-05-14
Question: Should Terapia induccion vs trasplante celulas progenitoras be used for LBDCG?
Settings:
Bibliography: Haioun 2011

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Terapia induccion	Trasplante celulas progenitoras	Relative (95% CI)	Absolute		
Supervivencia libre de evento												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	120/139 (86.3%)	88/129 (68.2%)	-	682 fewer per 1000 (from 682 fewer to 682 fewer)	□□□□ LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Los pacientes no recinieron rituximab en primera linea
[2] No explanation was provided

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad del PET-SCAN versus TAC para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en individuos mayores de 18 años con linfoma B difuso de células grandes?

Figura 4. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



Características de los estudios

Referencia	Avivi, I., Zilberlicht, A., Dann, E. J., Leiba, R., Faibish, T., Rowe, J. M., & Bar-Shalom, R. (2013). Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. Am J Hematol, 88(5), 400-405. doi: 10.1002/ajh.23423
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	Observacional transversal
Criterios de inclusión/ Exclusión	Criterios de Inclusión: Pacientes adultos recién diagnosticados con linfoma de celulas B tratados con CHOP o CHOPR Criterios de Exclusión: No definidos
Población	119 PACIENTES CON LINFOMA DE CELULAS B, TODOS LOS ESTADIOS, IPI O y 1 55 % 2 y más el 45 %
Tiempo seguimiento	3.4 años
Intervenciones	Desempeño del FU-PET, la sensibilidad, especificidad, exactitud, y valores predictivos para la detección de recidiva fue evaluada para toda la cohorte y por separado para los pacientes tratados con CHOP frente CHOP-R. La relación de rendimiento FU-PET a varios parámetros clínicos, como el género, la edad, el estadio de la enfermedad, y la duración de CR hasta FU-PET fueron evaluadas.
Resultados	PET pos: CHOP-R: 19,4% FP: 77%, TP: 23% PET Neg 80,5%, TN: 100%FN: 0% Sensibilidad: 100% y especificidad: 84% VPN: 100%, VPP: 23%. CHOP: PET positivo: 20,1% TP: 74%, FP: 26%, PET negativo: 80%, TN: 100%, FN: 0%, Sens: 100%, Especif: 84%, VPN: 100%, VPP: 23%.
Referencia	Dupuis, J., Itti, E., Rahmouni, A., Hemery, F., Gisselbrecht, C., Lin, C., et al. (2009). Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. Ann Oncol, 20(3), 503-507.
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	Observacional prospectivo
Criterios de inclusión/ exclusión	Criterios de Inclusión: Pacientes adultos recién diagnosticados con linfoma de células B tratados con 3 o 4 cursos de inmuno quimioterapia inductivo Criterios de Exclusión: Linfoma cerebral primario meníngeo serología positiva a VIH, enfermedades concomitante o cáncer previo y falla renal, hepática o cardiaca congestiva.

Población	103 Pacientes diagnosticados con linfoma de células B
Tiempo seguimiento	5 años
Intervenciones	Determinar el beneficio de integrar el PET a la clasificación IWC en pacientes con células B pos tratamiento,
Resultados	Después de la inducción, de acuerdo con la WCI 1999, 23% tienen un CR, 54% tienen una CRU, el 15% tenía un PR, 2% tienen a SD y 5% mostraron PD. Se evaluaron los mismos 99 pacientes a través de PET con un retraso medio de 18 días a partir de su ciclo de tratamiento anterior. muestra la correspondencia entre las designaciones de respuesta de la CBI y la IWC + PET. En total, 76 de 99 (77%) pacientes mostraron resultados concordantes, mientras estaban discordante en 23 de 99 (23%). La concordancia fue excelente dentro de la categoría de IWC CR, con ningún paciente que muestra anomalías residuales de PET al tiempo que anormalidades detectables también por CDM. Entre CRu pacientes, 44 de los 54 (81%) no tenían anormalidades PET residuales y por lo tanto fueron clasificados como respondedores completos. Ninguno de estos los pacientes fueron clasificados como CRu debido a una indeterminada Tener un PET negativa tuvo un estimado de Supervivencia libre de evento a 5 años de 80% si estuvieran en CR o CRu según IWC (n = 65) y de 70% si en menos de CR / RCnc (n = 10). Los pacientes con un resultado positivo PET tuvo un estimado de supervivencia libre de evento a 5 años de 58% en caso de CR / CRu de acuerdo con C IWC (n = 12), y de 0% si en menos de RCnc (n = 12). Las diferencias fueron altamente significativas (P <0.0001) de acuerdo con la prueba de log-rank. El riesgo de progresión de la enfermedad fue mejor evaluada cuando integración de PET para la evaluación del tratamiento. Entre 78 pacientes en CR o CRu según la WCI, 15 (19%) progresó, mientras esto fue sólo el caso de 4 de 72 (5%) pacientes PET CR. en caso de un PR como evaluado por CBI, 6 de 15 (40%) progresó, mientras que este fue el caso de 8 de los 13 pacientes de relaciones públicas (61%) como evaluadas por PET.

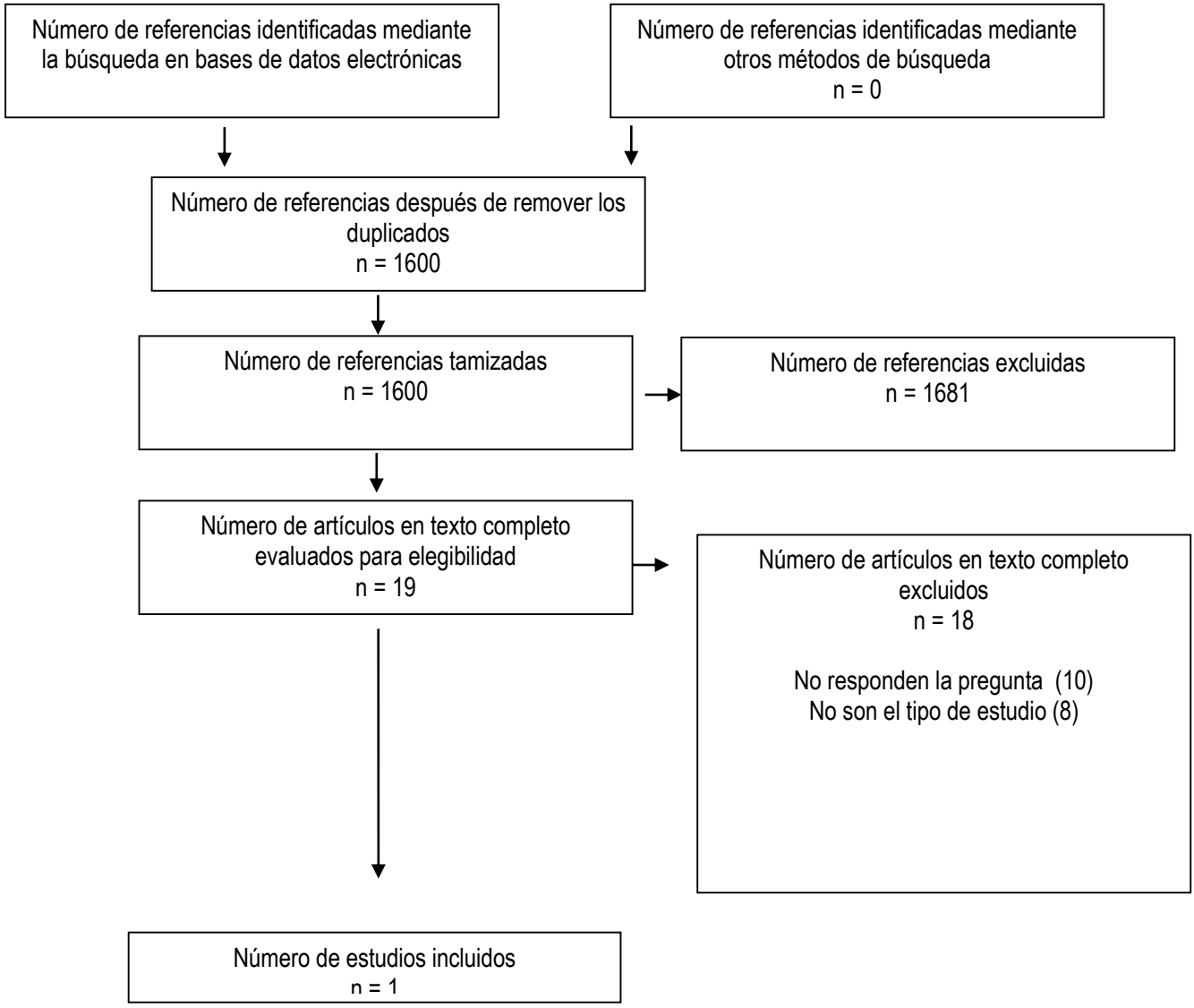
Referencia	Fruchart, C., Reman, O., Le Stang, N., Musafiri, D., Cheze, S., Macro, M., et al. (2006). Prognostic value of early 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in aggressive lymphoma: a prospective comparative study. Leuk Lymphoma, 47(12), 2547-2557.
Nivel de evidencia	Alta
Tipo de diseño	Transversal
Criterios de inclusión/ Exclusión	Criterios de Inclusión: Pacientes recién diagnosticados con linfoma NH de acuerdo con el WF con diagnóstico de linfoma de celulas B, linfoma celulas T o linfoma de celulas del manto, IPI >=1 Criterios Exclusión:

	Linfoma NH indolente o transformado en forma agresiva, expectativa de vida menor a 3 meses, compromiso del sistema nervioso central, cáncer previo o concomitante, mujeres en gestación o lactancia.
Población	40 Pacientes con linfoma de células B confirmado de 18 a 65 años
Tiempo seguimiento	2 años
Intervenciones	Comparar el rendimiento y la validez de las PET en sujetos en seguimiento de celulas B tratados con CHOP o CHOP-R
Resultados	Un acuerdo entre el PET y GS se observó en 33/40 (82%) pacientes. La sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de PET y GS estima en todo el grupo de los pacientes (n = 40) y en el subgrupo de pacientes con DLBCL (n = 35) se informó en el PET en todo el grupo La sensibilidad 71%, especificidad y exactitud 73% en el grupo de células B La sensibilidad 90%, especificidad 76% y exactitud 80%; La GS en todo el grupo La sensibilidad 57%, especificidad 77% y exactitud 70% en el grupo de células B La sensibilidad 70%, especificidad 80% y exactitud 77%, En ambos grupos, la sensibilidad de PET tendió a ser mayor que la sensibilidad GS, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,50 y p = 0,50, respectivamente).Del mismo modo, no se encontraron diferencias entre el PET y GS en términos de especificidad y la precisión diagnóstica.Las EFS de 2 años para los pacientes negativos de la PET fue 85% contra 30% para los pacientes PET positivos (P = 0,003), mientras que fue del 78% para pacientes GS negativos frente a 33% (p ¼ 0,018). Del mismo modo, el SO 2 años fue del 84% (IC del 95% ¼ de 57 a 95%) para los pacientes negativos de la PET frente al 36% (IC del 95% ¼ 10-63%) (p = 0,002), y 74% (IC del 95% ¼ 47-89%) para los pacientes GS negativos frente al 43% (IC del 95% ¼ 13-71%) (p = 0,013).
Referencia	Gonzalez-Barca, E., Canales, M., Cortes, M., Vidal, M. J., Salar, A., Oriol, A., et al. (2013). Predictive value of interim (1)(8)F-FDG-PET/CT for event-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma homogenously treated in a phase II trial with six cycles of R-CHOP-14 plus pegfilgrastim as first-line treatment. Nucl Med Commun, 34(10), 946-952.
Nivel de evidencia	ECA Prospectivo
Tipo de diseño	Observacional prospectivo
Criterios de inclusión/ exclusión	Criterios de Inclusión: Linfoma de celulas B no localizado, confirmado histológicamente, CD20+, IPI 0-2, ECOG 0-2. Criterios de Exclusión: Mujeres que estuvieran lactando o en estado de gestación, compromiso de sistema nervioso central por linfoma, disfunción renal o hepática no relacionada con linfoma, infección conocida de VIH, falla cardiaca con fracción de eyección menor al 40%, enfermedad psiquiátrica severa.
Población	69 Pacientes con linfoma de células B confirmado de 18 a 65 años

Tiempo seguimiento	28.8 meses
Intervenciones	Determinar el valor predictivo del I-PET/TC en pacientes con linfoma de células B postratamiento en dos grupos: uno de CHOP comparado con R-CHOP 14, el tiempo de seguimiento fue de 1.8 meses.
Resultados	PET CT Interino positivo: 49% de los ptes y final de tto: 17,4% con SLE: a 3 años: 86% para I PET negativo, vs 64,3% con I PET pos (p= 0,036) para I PET = VPN: 83%, VPP: 32%, sensibilidad: 65%, especificidad: 56%. SLE a 3 años en F PET: 85,2% para pte negativos y 25% para ptes positivos

Pregunta 5. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande primario del Sistema Nervioso Central?

Figura 5. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia

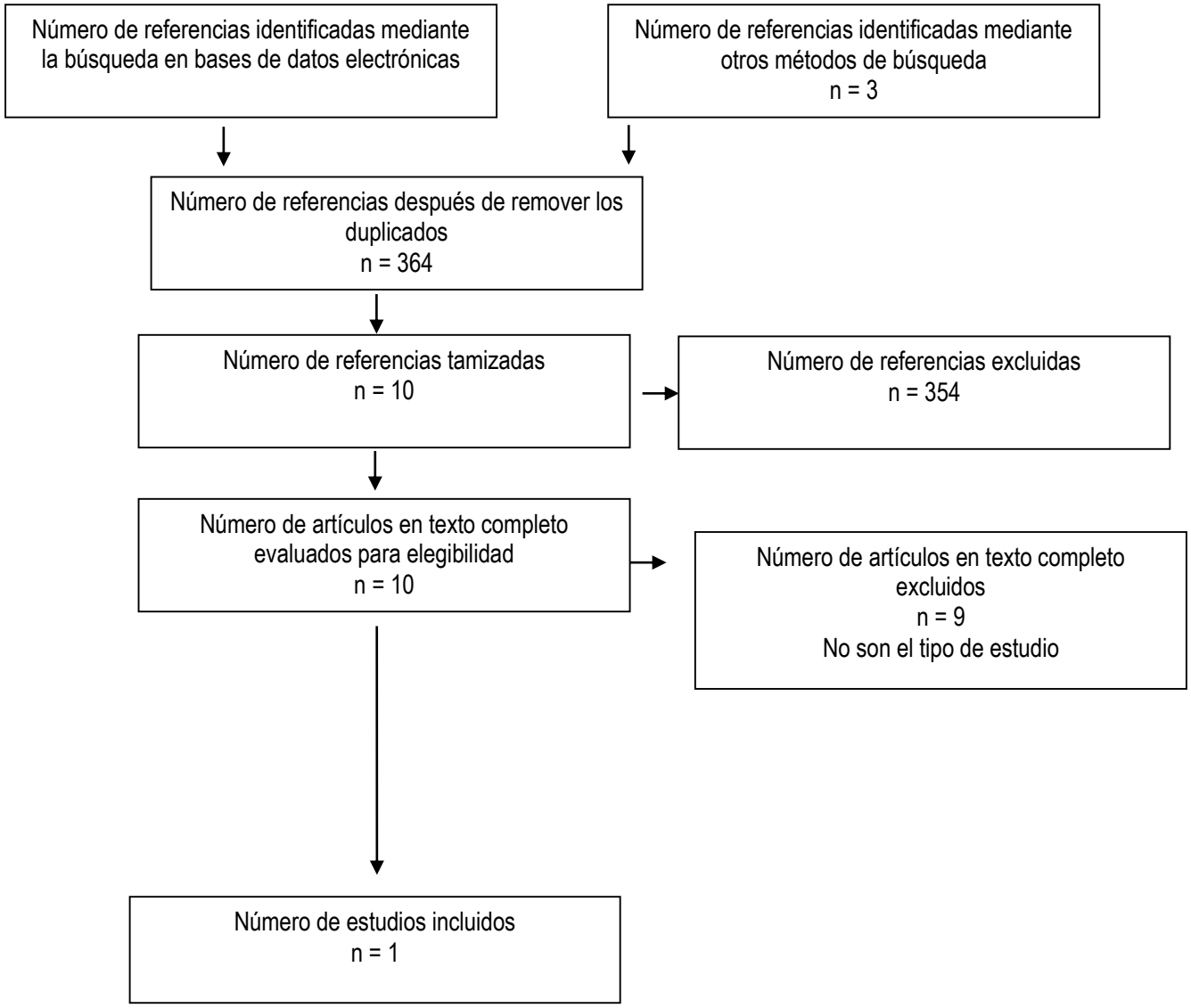


Características de los estudios

articulo numero	REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN (Número y características)	INTERVENCIÓN (Descripción)	COMPARACIÓN (Si la hay)	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	MÉTODO DE EVALUACIÓN	RESULTADO	CONCLUSIÓN	COMENTARIO	EVALUADOR
1	Thiel, E., Korfel, A., Martus, P., Kanz, L., Griesinger, F., Rauch, M., . . . Weller, M. (2010). High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol, 11(11), 1036-1047. doi: 10.1016/s1470-	ECA FASE III	551 pacientes incluidos y aleatorizados de los cuales 14 excluidos antes del primer ciclo y otros 11 durante el mismo, quedando 526 pacientes. Incluyeron pacientes mayores de 18 años con LPSNC, sin tratamiento previo, VIH negativos, sin evidencia de compromiso fuera del sistema nervioso central, coln un ECOG mayor a 50% si no era por linfoma o mayor a 30% si era por el linfoma, con diagnostico confirmado histológicamente o por citologia e inmunohistoquímica del LCR.	Aleatorizados en una razon de 1:1 a recibir tratamiento con quimioterapia basada en altas dosis de metotrexate con o sin radioterapia subsecuente. Fueron aleatorizados por bloques, estratificados por edad y centro de tratamiento El diseño fue: quimioterapia con altas dosis de metotrexate. Si lograban remisión completa un grupo recibió tratamiento con radioterapia y el otro observación. Si no lograban remisión completa en el grupo que estaba aleatorizado a la misma la recibia como rescate y en el grupo de quimioterapia recibian altas dosis de citarabina. Las intervencio fue asi: 409 pacientes recibieron 6 ciclos de altas dosis de metotrexate a dosis de 4 gramos/m2 dias 1 y 15 por 6 ciclos. En 128 pacientes restantes hicieron una enmienda y recibieron dosis altas de metotrexate mas ifosfamida 1.5 gramos/m2 en infusión de 3 horas en los dias 3 a 5 de un ciclo de 14 dias.	En el grupo asignado a quimioterapia se administraron 6 ciclos. En los pacientes asignados al grupo de quimioterapia mas radioterapia, luego de los seis ciclos de tratamiento recibieron radioterapia holo encefalica a las 4 a 7 semanas de terminada la quimioterapia.	37,4 meses	El objetivo primario fue la supervivencia global. Fue diseñado como un estudio de no inferioridad. Objetivos secundarios fueron la respuesta completa, la toxicidad y la supervivencia libre de progresión	seguimiento y 22 no tuvieron respuesta al tratamiento quedando 411 pacientes para recibir la primera linea de quimioterapia, 93 pacientes después de la primera linea no recibieron ni radioterapia ni Citarabina lo que redujo el grupo a 318 pacientes para el análisis de protocolo, quedando al final de estudio 98 pacientes. La mediana de supervivencia de quimioterapia en primera linea fue de 37.1 meses, la de quimioterapia+radioterapia fue de 32.4 meses, y la supervivencia libre de progresión fue de 11.9 (IC95% 7.3-16.5) vs 18.3 (IC95% 11.6-25.0)meses en los mismos grupos. Para todos los pacientes la superviviencia libre de progresión fue de 18.3 meses en el grupo de quimioterapia con radioterapia cerebral y de 11.9 meses en el grupo de quimioterapia sin radioterapia; en los pacientes diferenciados en respuesta completa o no respuesta la supervivencia libre de progresión fue de 36.3 meses (IC95% 19.3-53.3) en el grupo de quimioterapia+radioterapia y de 21.5 (IC95% 12.5-30.5) en el grupo de quimioterapia sin radioterapia, en el grupo de pacientes sin respuesta completa la supervivencia global fue de 24.3 meses (IC 95% 12.2 - 36.3) y 18.6 (IC 95% 8.3-29.0) respectivamente, y la supervivencia libre de progresión fue de 5.6 (IC 95% 1.6 -9.5) y 3.0 meses (IC 95% 2.6 – 3.3.)	Aunque la supervivencia global fue similar en ambos grupos de tratamiento, los hallazgos no prueban la hipótesis principal que la omisión de la radioterapia de todo el cerebro no es inferior a la radioterapia de todo el cerebro para la supervivencia global en pacientes con diagnóstico reciente de linfoma primario del sistema nervioso central que están recibiendo quimioterapia de primera línea basado en altas dosis de metotrexate		ENCISO

Pregunta 6. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de evento en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Mediastino?

Figura 6. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



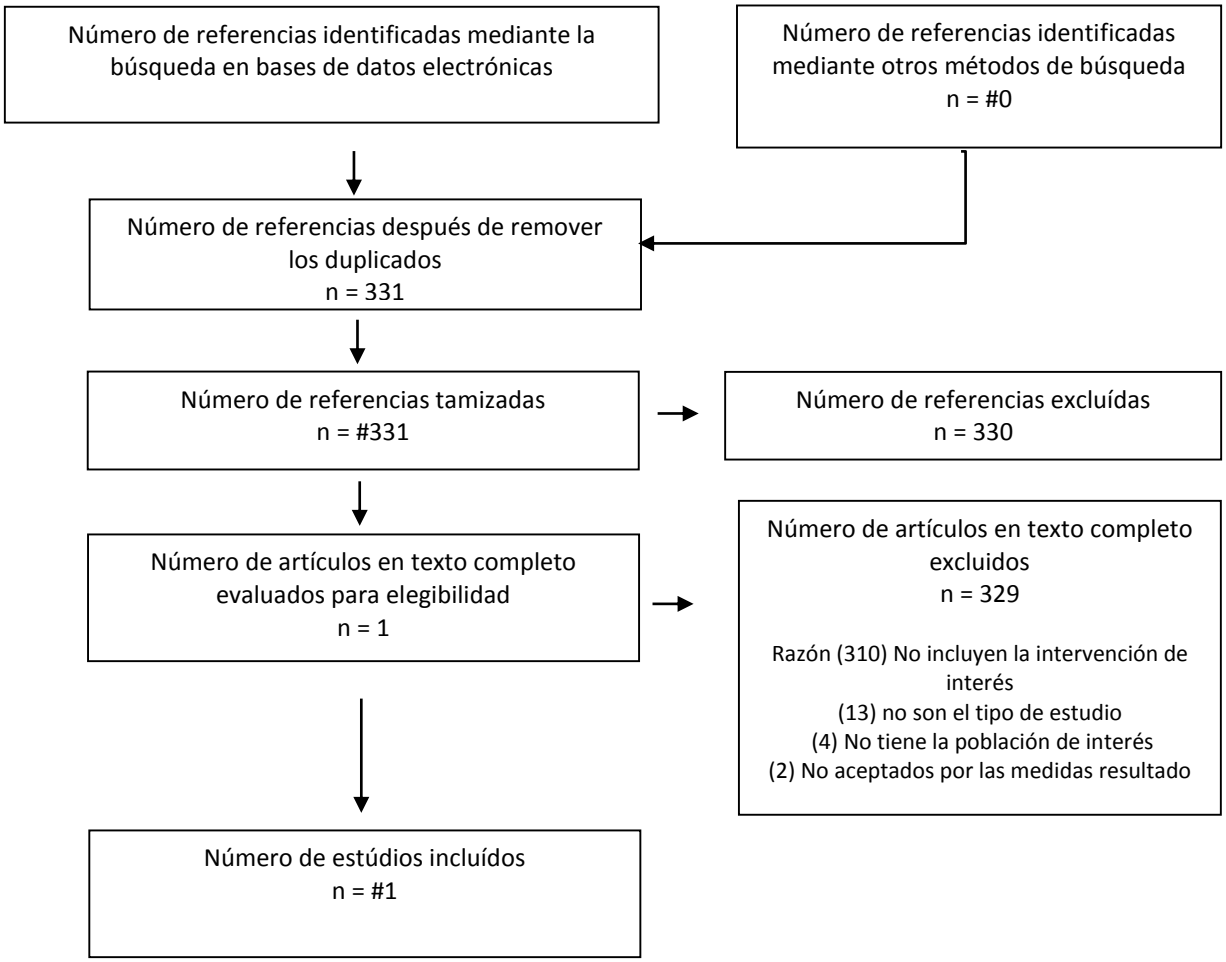
Características de los estudios

articulo numero	REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN (Número y caracteristicas)	INTERVENCIÓN (Descripción)	COMPARACIÓN (Si la hay)	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	DESENLACES EVALUADOS	RESULTADO	CONCLUSIÓN	COMENTARIO
1	Combined therapy in the treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma: Conventional versus escalated chemotherapy. Aviles A, Garcia EL, Fernandez R, Gonzalez JL, Neri N, Diaz-Maqueo, JC,	ECA FASE III	68 Pacientes de 19 a 53 años con diagnostico confirmado de linfoma de células B a nivel de mediastino, no tratado, con riesgo clínico de acuerdo al IPI	Régimen CEOP-Bleo: ciclofosfamida 750 mg / m 2, epirubicina 70 mg / m2, vincristina 1,4 mg / inyección i.v. m2 en el día 1, prednisona 50 mg p.o. / m2 día en los días 1-5, y bleomicina 10 mg / inyección i.v. m2 en el día 14	Mega CEOP-Bleo: ciclofosfamida 1000 mg / m2, epirubicina 120 mg i.v. / m2 en el día 1, vincristina, prednisona y bleomicina tenía las mismas dosis		Respuesta al Tratamiento, Supervivencia Libre De Falla y Supervivencia Global	CR se logró en 20 de 31 pacientes tratados con quimioterapia convencional (64%, IC del 95%: 58-70%) en comparación con 30 de 37 (81%, IC del 95%: 77-87%) en el rama intensiva (p = 0,2). La Supervivencia libre de falla fue estadísticamente diferente: 70% (IC del 95%: 65-76%) de los pacientes permanecen vivos libre de la enfermedad en una mediana de 5 años en comparación con 51% (IC del 95%: 44 a 589%) en el grupo de pacientes con quimioterapia convencional (p <0,01). Supervivencia global mostraron diferencias estadísticas: en una mediana de 5 años 70% (IC del 95%: 65-76%) en el grupo de tratamiento intensivo de pacientes están vivos en comparación con el 54% (IC del 95%: 48-57%) en el brazo convencional (p <0,01). Debido a que la radioterapiafue similar en ambos grupos de pacientes, sólo la quimioterapia parecía influir tanto en FFS y OS	la quimioterapia más intensiva como terapia inicial reporta mejoría en FFS y OS en comparación con los pacientes que estaban tratados con regímenes de quimioterapia convencionales tales como CEOP-Bleo	Este estudio es adecuado pero no trabaja con Rituximab lo que mejora por ser intensivo, lo que no permite tomar todos los resultados, era prerituximab

10.7. Anexo7. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Linfoma Folicular

Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral?

Figura 7. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Características de los estudios de pruebas diagnósticas

Referencia	Ardeshna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2014;15(4):424-35
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Paciente mayor de 18 años - Linfoma folicular en estadíos I, II o III - Baja carga tumoral **Criterios de exclusión:** - Pacientes con falla renal o hepática
Población	Se incluyeron 463 pacientes
Tiempo seguimiento	46 meses para el estudio de 2 brazos y 50 meses para el estudio de 3 brazos
Intervenciones	Se administró rituximab 375 mg semanales/m² durante 4 semanas (Rituximab de inducción), o inducción con rituximab seguido de un programa de mantenimiento de 12 nuevas infusiones administradas a intervalos de 2 meses durante 2 años (rituximab de mantenimiento).

Resultados

	7 meses	13 meses	25 meses
Observación			
Remisión global	9/155 (6%)	14/145(10%)	15/128 (12%)
Remisión completa espontánea	3/155 (2%)	7/145 (5%)	8/128 (6%)
Remisión parcial espontánea	6/155 (4%)	7/145 (5%)	7/128 (5%)
Inducción rituximab			
Respuesta global	62/81 (77%)	57/80 (71%)	43/75 (57%)
Respuesta completa	29/81(36%)	31/80 (39%)	25/75 (33%9
Respuesta completa no confirmada	9/81 (11%)	8/80 (10%)	8/75 (11%)

Respuesta parcial	24/81 (30%)	18/80 (23%)	10/75 (13%)
Mantenimiento rituximab			
Respuesta global	162/184 (88%)	160/180 (89%)	144/173 (83%
Respuesta completa	93/184 (51%)	109/180 (61%)	119/173 (69%)
Respuesta completa no confirmada	16/184 (9%)	15/180 (8%)	11/173 (6%9
Respuesta parcial	53/184 (29%)	36/180 (20%)	14/173 (8%)

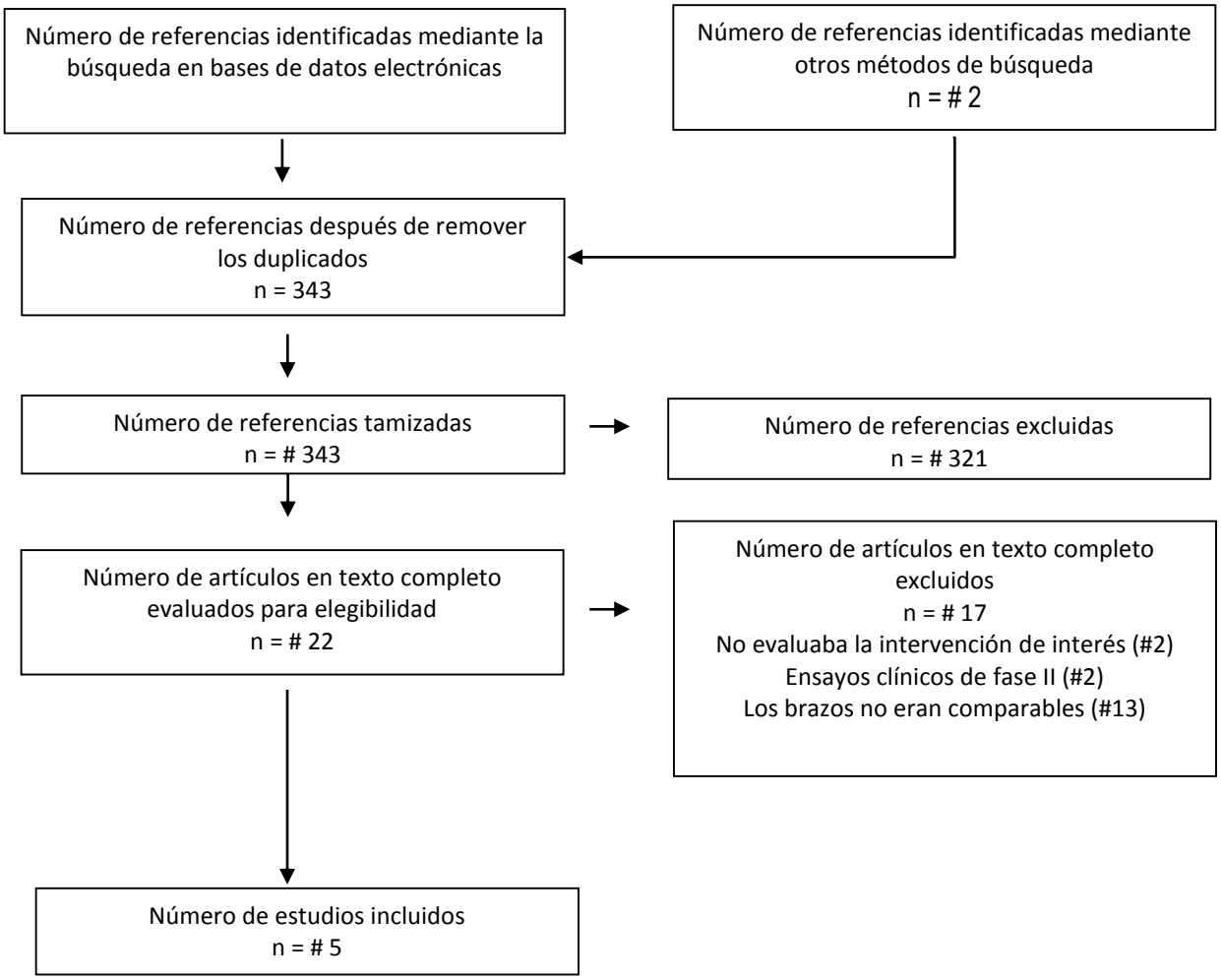
Supervivencia:

Supervivencia	**Supervivencia global**	**Supervivencia libre de progresión**
Observación	94%	36%
Inducción Rituximab	-	60%
Mantenimiento Rituximab	97%	82%

Eventos adversos: 18 eventos adversos graves se produjeron en los dos grupos de Rituximab: nueve infecciones (grupo de inducción n=1, grupo de mantenimiento n=8), cinco alergias (grupo de inducción n=3, grupo de mantenimiento n=2), y cuatro neutropenia (todos en el grupo mantenimiento).

Pregunta 8. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?

Figura 8. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



Características de los estudios de Tratamiento

Referencia	Herold M, Haas A, Srock S, Neser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol 2007; 25(15): 1986-1992.
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	Estudio clínico abierto multicéntrico aleatorizado.
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes entre 18 y 75 años con linfoma no Hodgkin indolente (Folicular grado 1 o 2). - No haber recibido tratamiento previo. - Estadio Ann Arbor III y IV. - Al menos un criterio para inicio de tratamiento. - Buena función de órganos. - ECOG igual o menor a 2. **Criterios de exclusión**: - Disfunción de órganos de causa diferente al linfoma - Infección por VIH. - Haber recibido tratamiento previo
Población	Se incluyeron para el análisis por intención a tratar 201 pacientes con linfoma folicular (R-MCP=105 y MCP=96)
Tiempo seguimiento	Mediana de 47 meses
Intervenciones	- Brazo control: MCP consistía en mitoxantrona 8 mg/m2 iv los días 1 y 2, clorambucilo 3 mg/m2 3 veces al día oral los días 1 al 5 y prednisolona 25 mg/m2 oral día, los días 1 al 5. Los ciclos se repitieron cada 28 días hasta un máximo de 8 ciclos. Interferón mantenimiento 4.5 MU 3 veces x semana hasta progresión. • Brazo experimental: R-MCP recibieron el esquema MCP de igual forma que en el grupo control, asociado a rituximab 375 mg/m2 iv 2 días antes

<table>
<tr><td></td><td>de la quimioterapia. Interferón mantenimiento 4.5 MU 3 veces x semana hasta progresión.</td></tr>
<tr><td>Resultados</td><td>
<table>
<tr><th>Tasa de Respuesta</th><th>R-MCP (N=105)</th><th>MCP (N=96)</th></tr>
<tr><td>ORR</td><td>92%</td><td>75%</td></tr>
<tr><td>PR</td><td>42%</td><td>50%</td></tr>
<tr><td>CR</td><td>50%</td><td>25%</td></tr>
</table>
Supervivencia:
<table>
<tr><th>Supervivencia</th><th>R-MCP (N=105) (%)</th><th>MCP (N=96) (%)</th></tr>
<tr><td>PFS (Mediana, % a 4 años)</td><td>No lograda (71%)</td><td>28.8 meses (40%)</td></tr>
<tr><td>Supervivencia global a 4 años</td><td>87%</td><td>74%</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Referencia	Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005; 106: 3725-3732.
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	Estudio aleatorizado multicéntrico fase 3.
Criterios de inclusión/	**Criterios de inclusión:** - Linfoma no Hodgkin B folicular citológico 1 o 2 en estadio III o IV.

<table>
<tr><td>exclusión</td><td>- Edad 18 años o más.
- No haber recibido tratamiento previo.
- Tener indicación de tratamiento (Síntomas B, enfermedad bultosa, alteración de la hematopoyesis, enfermedad rápidamente progresiva)
Criterios de exclusión:
- Linfoma Folicular grado citológico 3
  - Mujer en embarazo, en lactancia o en edad fértil sin un método de anticoncepción confiable..</td></tr>
<tr><td>Población</td><td>Se incluyeron para el análisis 205 pacientes en el grupo CHOP y 223 pacientes en el grupo R-CHOP.</td></tr>
<tr><td>Tiempo seguimiento</td><td>3años</td></tr>
<tr><td>Intervenciones</td><td>• CHOP: ciclofosfamida 750 mg/m2 iv el día 1, doxorrubicina 50 mg/m2 iv el día 1, vincristina 1.4 mg/m2 (máximo 2 mg) iv el día 1, prednisona 100 mg/m2 vo los días 1 al 5. Cada 3 semanas por 6 a 8 ciclos
• R-CHOP: El CHOP de igual forma, con rituximab 375 mg/m2 iv el día antes de recibir la quimioterapia.</td></tr>
<tr><td>Resultados</td><td>
<table>
<tr><th>Respuesta</th><th>R-CHOP (N=223)</th><th>CHOP (N=205)</th></tr>
<tr><td>CR/CRu</td><td>(20%)</td><td>(17%)</td></tr>
<tr><td>Remisión parcial</td><td>(77%)</td><td>(73%)</td></tr>
<tr><td>Respuesta Global</td><td>(96%)</td><td>(90%)</td></tr>
</table>
Supervivencia:
<table>
<tr><th>Tiempo al Evento</th><th>R-CHOP (N=223) %</th><th>CHOP (N=205) %</th></tr>
<tr><td>Supervivencia Global a 2 años</td><td>95</td><td>90</td></tr>
<tr><td>TTF a 18 meses</td><td>12.5</td><td>29.7</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Referencia	Robert Marcus, Kevin Imrie, Andrew Belch, David Cunningham, Eduardo Flores, John Catalano, Philippe Solal-Celigny, Fritz Offner, Jan Walewski, Joa¨o Raposo, Andrew Jack, and Paul Smith. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005;105:
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	Aleatorizado Fase III
Criterios de inclusión/ Exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes mayores de 18 años - Pacientes no tratados previamente con CD20 - Pacientes en estadio III o IV con estado funcional de 0 a 2, según el Oncology Group (ECOG), - Pacientes con esperanza de vida de más de 3 meses y la necesidad de la terapia según opinión del médico tratante. ✓ **Criterios de exclusión:** - Pacientes con transformación histológica de alto grado o linfoma difuso de células B. - Pacientes con compromiso del sistema nervioso central, historial de enfermedad cardiaca grave u otras malignidades previas como carcinoma in situ de cuello uterino y carcinoma de células basales de la piel. Pacientes con daño en la función renal o hepática no causado por el linfoma, o infección conocida por el VIH o hepatitis B o C.
Población	322 pacientes de 47 sitios en Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Francia, Israel, Polonia, Portugal, España, Suiza y el Reino Unido: 159 CVP y 162 R-CVP.
Tiempo seguimiento	50 meses
Intervenciones	- Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria (1:1) para ingresar al grupo de tratamiento con CVP más rituximab (R-CVP) o solo CVP. - La asignación al azar se realizó centralmente, la estratificación se hizo por centro y según el Índice Pronóstico Internacional (IPI). - Los pacientes tratados con CVP recibieron una combinación de 750 mg/m2 de ciclofosfamida por vía intravenosa el día 1; 1,4 mg/m2 de vincristina hasta

	un máximo dosis de 2 mg por vía intravenosa, en el día 1; y 40mg/m2 de prednisona al día por vía oral en los días 1 a 5. - Los pacientes tratados con R-CVP recibieron adicionalmente 375 mg/m2 de rituximab por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de terapia. - Los pacientes de ambos grupos se trataron cada 21 días para un máximo de 8 ciclos.
Resultados	Recibieron 8 ciclos: 68% CVP vs MCP 85% R-CVP. La diferencia se debió a un menor número de pacientes en el R-CVP ya que varios pacientes fueron retirados del tratamiento debido a una insuficiente respuesta terapéutica, sobre todo después del ciclo 4. El tiempo de fracaso del tratamiento (TTF) y el tiempo hasta la progresión (TTP) fueron significativamente prolongados en los pacientes que recibieron R-CVP en comparación con aquellos que recibieron solo CVP. La tasa de respuesta global fue mayor en el grupo R-CVP pero la respuesta parcial fue mayor en los pacientes a los cuales solamente se les administró CVP. **Parámetro** / **CVP** / **R-CVP** Tiempo hasta el fracaso terapéutico en meses (TTF): 7 / 27 Tiempo hasta la progresión en meses (TTP): 15 / 32 Respuesta completa(CR): 12 / 49 Respuesta parcial (RP): 74 / 65 Duración de la respuesta en meses: 14 / 35 Supervivencia libre de enfermedad en meses (SLE): 21 / No alcanzada El análisis de regresión de Cox de TTP mostró que la adición de rituximab a CVP reduce el riesgo de experimentar progresión de la enfermedad en todos los subgrupos de pacientes (edad, IPI, lactato deshidrogenasa [LDH], etc) en comparación con CVP solo. La supervivencia global a los 30 meses fue del 85% para CVP y 89% para R-CVP sin encontrarse diferencias significativas entre ellas.

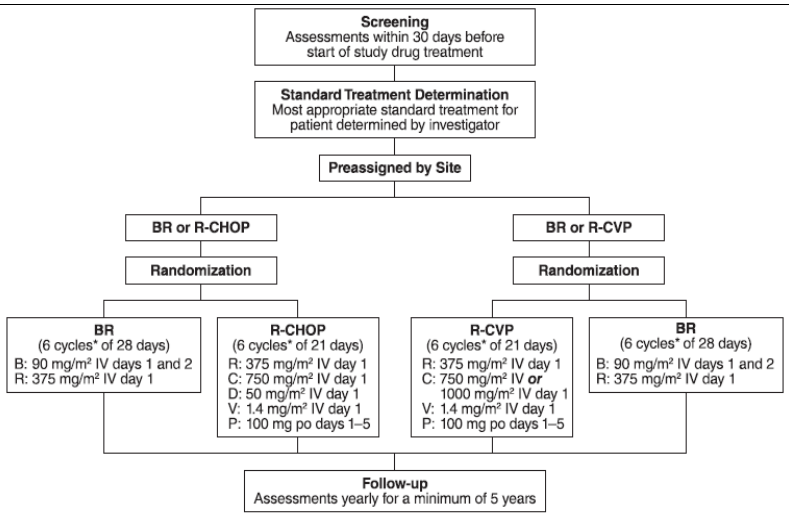
	Más pacientes en el grupo R-CVP que en el grupo CVP presentaron un evento adverso dentro de las 24 horas de la infusión (71% vs 51%, respectivamente). Catorce (9%) pacientes tuvieron un grado 3 o 4 reacción relacionada con la perfusión de rituximab y 2 de ellas fueron retiradas del tratamiento del estudio.

Referencia	Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus Rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381: 1203–10.
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	Estudio prospectivo de fase III, multicéntrico, aleatorizado
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes mayores de 18 años. - Diagnóstico confirmado histológicamente de linfoma de células del manto o linfoma no Hodgkin indolente. - No haber recibido tratamiento previo. - Estadio Ann Arbor III y IV. - Buena función de órganos. **Criterios de exclusión**: - Historial de enfermedad cardiaca grave o malignidad anterior. - Inadecuada función hepática, renal o cardíaca. - Infección por VIH o Hepatitis B. - Haber recibido tratamiento previo
Población	274 pacientes fueron asignados al grupo bendamustina más rituximab y 275 al grupo rituximab más CHOP
Tiempo seguimiento	Mediana de 45 meses
Intervenciones	- Brazo de bendamustina más Rituximab (B-R): Bendamustina intravenosa de 90 mg / m², por más de 30-60 minutos los días 1 y 2 durante 4 semanas ciclo por hasta seis ciclos.

<table>
<tr><td></td><td>- Brazo de rituximab más CHOP (R-CHOP): ciclos cada 3 semanas de ciclofosfamida 750 mg / m², doxorrubicina 50 mg / m², y vincristina 1 - 4 mg / m² (hasta un máximo dosis de 2 mg) en el día 1, y prednisona 100 mg por día durante 5 días, para un máximo de seis ciclos.
- Ambos grupos recibieron rituximab 375 mg / m² en el día 1 de cada ciclo, de acuerdo con el procedimiento estándar. No se dio ningún tratamiento de mantenimiento o consolidación.</td></tr>
<tr><td>Resultados</td><td>La mediana de seguimiento para ambos grupos fue 45 meses.
<table>
<tr><th>Tasa de Respuesta</th><th>B-R
(N=274)</th><th>R-CHOP
(N=275)</th></tr>
<tr><td>Tasa de respuesta global</td><td>242/261 (93%)</td><td>231/253 (91%)</td></tr>
<tr><td>Tasa de respuesta completa</td><td>104 (40%)</td><td>76 (30%)</td></tr>
</table>
Supervivencia:
<table>
<tr><th>Supervivencia</th><th>B-R</th><th>R-CHOP</th></tr>
<tr><td>Supervivencia global</td><td>43 muertes</td><td>74%</td></tr>
<tr><td colspan="3">La mediana de supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los grupos.</td></tr>
</table>
Toxicidad: Los pacientes en el grupo de bendamustina más rituximab tuvieron menos efectos tóxicos que aquellos en el grupo de R-CHOP, con eventos adversos graves que ocurrieron en 49 (19%) y 74 (29%) de los pacientes. Los efectos hematológicos tóxicos fueron significativamente menor en los pacientes del grupo bendamustina más Rituximab que en los del grupo de R-CHOP.</td></tr>
</table>

Referencia	Ian W. Flinn,1 Richard van der Jagt,2 Brad S. Kahl,3 Peter Wood et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood, 8 may 2014:

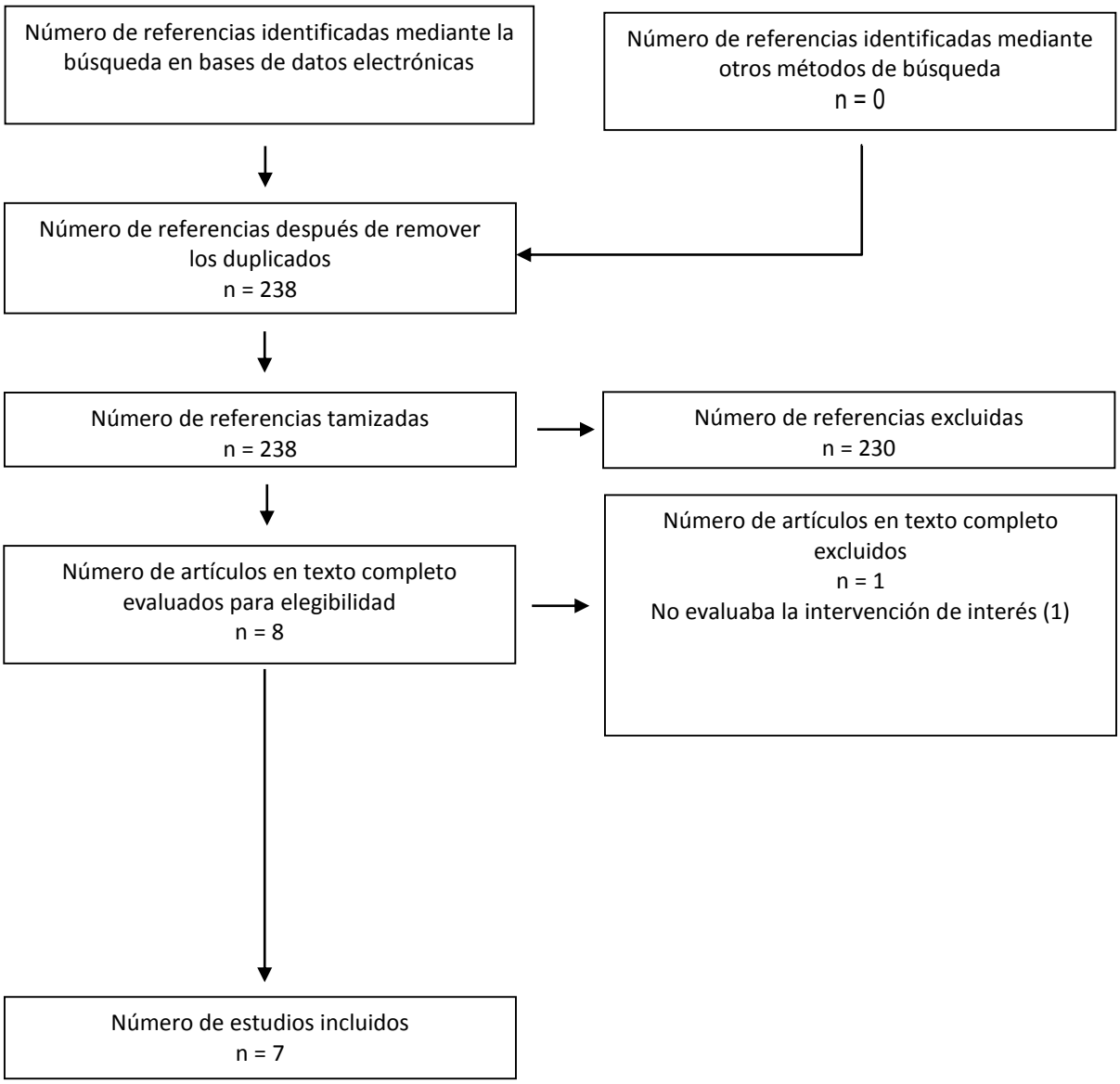
	23,(19).
Nivel de evidencia	Buena
Tipo de diseño	Estudio clínico abierto multicéntrico aleatorizado.
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes mayores de 18 años. - Diagnóstico de linfoma no Hodking indolente CD20-positivo con uno de los siguientes histologías: linfoma folicular (grado 1 o 2), linfoma linfoplasmacítico, de la zona marginal esplénica linfoma de células B, linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a la mucosa, Linfoma de células B - Esperanza de vida estimada de 6 meses - Buena función de órganos. - Hematología adecuada **Criterios de exclusión**: - Pacientes con leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño o linfoma folicular grado 3. - Disfunción de órganos de causa diferente al linfoma - Infección por VIH o Hepatitis B - Haber recibido tratamiento previo - Tumor maligno que no sea linfoma no Hodking en los 3 años anteriores - Enfermedad cardiaca - Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

	
Población	447 pacientes: 224 BR y 223 terapia estándar (104 R-CHOP, 119 R-CVP)
Tiempo seguimiento	No se menciona
Intervenciones	- **Brazo BR:** Seis ciclos fueron planeados para todos los grupos de tratamiento, con un máximo de 8 ciclos. En el brazo de BR, se administró rituximab por vía intravenosa a 375mg/m2 en el día 1 de acuerdo con procedimientos estándar en cada centro. Después de la administración de rituximab, se administró bendamustina por vía intravenosa durante 30 minutos a una dosis de 90 mg/m2/d en los días 1 y 2. Los ciclos de BR se repitieron cada 28 días. - **Terapia estándar:** En el brazo de terapia estándar, se administró rituximab por vía intravenosa a 375 mg/m 2 el día 1, ciclofosfamida por vía intravenosa a 750 mg/m2 (con la opción de 1000 mg/m2 para los pacientes asignados a R-CVP) en el día 1, vincristina por vía intravenosa a 1,4 mg/m2 (Máximo de 2mg) en el día 1, y prednisona vía oral a 100 mg/d en los días 1 a 5; pacientes asignados al R-CHOP también recibieron doxorubicina por vía intravenosa a 50 mg/m 2 el día 1. Los ciclos de R-CHOP o R-CVP se repitieron cada 21 días. Durante el período de evaluación de la respuesta al tratamiento con BR o la terapia estándar (es decir, antes del período de seguimiento), ningún paciente recibió rituximab de mantenimiento.

Resultados	**Tasa de remisión**	**BR (N=213)**	**Terapia estándar (N=206)**
	Remisión completa (RC)	67 (31%)	52 (25%)
	Respuesta parcial (RP)	139 (65%)	135 (66%)
	Respuesta global (RC+RP)	206 (97%)	187 (91%)

Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de mantenimiento mas efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?

Figura 9. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



Características de los estudios

Referencia	Martinelli Giovanni, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Follicular Lymphoma Receiving Single-Agent Rituximab at Two Different Schedules in Trial SAKK 35/98. Journal Clinical Oncology; 2010; vol. 28; num. 29; 4480-4484.
Nivel de evidencia	ACEPTABLE
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Tener linfoma folicular comprobada por biopsia de cualquier grado y enfermedad medible definida como la presencia de al menos una lesión previamente no irradiada con dos diámetros perpendiculares mensurables de los cuales al menos uno debe ser de 2 cm. - El intervalo entre el último tratamiento de linfoma sistémico y el ingreso al ensayo superior a 28 días. **Criterios de exclusión:** -
Población	Se incluyeron 202 pacientes: 138 con quimioterapia previa y 64 sin quimioterapia
Tiempo seguimiento	9,5 años
Intervenciones	Los pacientes fueron tratados inicialmente con rituximab 375 mg/m2 por semana para 4 semanas (es decir, fase de inducción). Los pacientes con enfermedad estable o en respuesta parcial o completa (CR) en la semana 12 (desde el inicio del tratamiento) fueron aleatoriamente asignados en una proporción de 1: 1 a ningún tratamiento adicional (grupo A, el tratamiento estándar) o al tratamiento con una sola infusión de rituximab 375 mg/m2 en la semana 12, y de nuevo en los meses 5, 7 y 9 (brazo B, de tratamiento prolongado). La aleatorización se estratificó según el estado de la enfermedad al ingreso al ensayo (primera presentación v refractaria o recaída), la respuesta al tratamiento de inducción (enfermedad estable v respuesta) y centro participante.
Resultados	De 185 pacientes evaluados, el 52% respondió al tratamiento de inducción. De los pacientes asignados al azar, el 77% (31% CR) en el grupo estándar y el 75% (38% CR) en el grupo de mantenimiento respondieron a la terapia de inducción.

Con una mediana de seguimiento de 9,5 años, la mediana de supervivencia sin complicaciones fue 13 meses para el estándar y 24 meses para el caso de exposición prolongada brazo (P<0,001).

En el grupo de observación, los pacientes sin eventos fueron un 13% a los 5 años y 5% a los 8 años, mientras que en el brazo de exposición prolongada fueron 27% a los 5 y se mantuvo a los 8 años. Después de 8 años, el 45% de los pacientes no tratados previamente que recibieron tratamiento prolongado después responder a la inducción rituximab estaban todavía sin eventos. El tratamiento prolongado que parecía ser de beneficio sólo para los pacientes que han demostrado una respuesta objetiva antes (mediana EFS 3.1 y 1,4 años para estándar) mientras que para el subgrupo de pacientes asignados al azar, la enfermedad estable la mediana EFS fue similar en los dos brazos (0,9 v 0,5 años, respectivamente; figura 2). El mejor resultado se observa en pacientes no tratados previamente que respondieron a rituximab.

Respuesta	**Observación (N=20)**	**Rituximab (N=7)**
Remisión completa (CR)	31 %	38 %
Remisión parcial	7 (35 %)	3 (43 %)
Supervivencia global	13 meses	24 meses
Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años	13 %	27 %
Supervivencia libre de enfermedad a los 8 años	5 %	27 %
Muerte	46 %	32 %

No se observaron toxicidades agudas y subagudas y consistieron principalmente de las reacciones relacionadas con la infusión, citopenias, infecciones y otras enfermedades raras, las cuales fueron previamente descritas.

Referencia	Pettengell Ruth, et al. Rituximab Purging and/or Maintenance in Patients Undergoing Autologous Transplantation for Relapsed Follicular Lymphoma: A

	Prospective Randomized Trial From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol (2013) 31:1624-1630.
Nivel de evidencia	ACEPTABLE
Tipo de diseño	Ensayo aleatorizado.
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** Pacientes sin exposición previa al rituximab quimiosensibles con recaída de linfoma folicular CD20+ (CR) o muy buena remisión parcial (VGPR; definida como > 50 % de reducción en todas las lesiones sin masa residual > 5 cm y < 25 % de médula ósea involucrada) quienes han recibido de una a tres sesiones de quimioterapia previas. **Criterios de exclusión:** Pacientes con evidencia de transformación histológica y aquellos quienes han recibido previamente un trasplante o varias sesiones de radioterapia previamente.
Población	87 pacientes con recaída de linfoma folicular pertenecientes al Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea Linfoma 1.
Tiempo seguimiento	6,5 años.
Intervenciones	Ochenta y siete centros de 13 países participaron en el ensayo del Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea Linfoma 1 (EBMT LYM1). Cuatrocientos ochenta pacientes con linfoma folicular quimiosensitivo fueron asignados aleatoriamente al grupo purga con rituximab (P+) frente al grupo de no purga (NP) y el grupo de tratamiento de mantenimiento con rituximab (M+) frente al grupo de no mantenimiento (NM); implementando la estratificación por estado de la enfermedad en asignación aleatoria: CR frente a VGPR y la primera frente a la segunda o subsecuente respuesta.
Resultados	De octubre de 1999 a abril de 2006, 280 pacientes fueron enrolados en el estudio. La media de edad fue de 51 años (rango, 26-70 años), las características basales fueron equilibradas entre los grupos. En promedio, los pacientes tuvieron 44 meses (rango, 3-464 meses) de tiempo de diagnóstico, de

	los cuales el 79 % recibió dos líneas y el 15 % tres líneas de terapias previas. La mediana de seguimiento fue de 8,3 años. En contraste para la purga in vivo, el PFS fue de 48 % en el grupo P+ y de 42 % para el grupo NP (Razón de Riesgos RR, 0,80; Intervalo de Confianza al 95 % IC95%, 0,58-1,11; Valor p, 0,18); el tratamiento de mantenimiento tuvo un efecto significativo sobre el PFS (PFS, 54 % en M+, 37 % en NM; RR, 0,66; IC95%, 0,47-0,91; p, 0,01). La OS no mejoró ni con tratamiento de purga ni de mantenimiento con rituximab.

Referencia	Gilles Salles, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet (2010) 377:42-51.
Nivel de evidencia	ACEPTABLE
Tipo de diseño	Ensayo aleatorizado.
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 18 años, con linfoma folicular sin tratar (grado 1, 2 o 3a) diagnosticado por biopsia de nodo linfático (realizado durante los 4 meses de inscripción al estudio). Se requirió al menos de un criterio de alta carga tumoral: enfermedad voluminosa (linfoma mayor a 7 cm), 3 nodos separados de 3 cm o más, esplenomegalia sintomática, compresión de órganos por el tumor, pleura o derrame peritoneal, concentraciones elevadas séricas de lactato deshidrogenasa o B2-microglobulina, o presencia de síntomas B. Los pacientes debían tener un estado funcional de 2 o menos en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y función hematológica adecuada. **Criterios de exclusión:** Pacientes con diagnóstico de linfoma folicular grado 3b o transformado en linfoma difuso de células B, afectación del SNC, o una esperanza de vida menor a 6 meses. Pacientes con historia previa de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma tratado adecuadamente o cáncer de cuello uterino in situ), con insuficiente función renal o hepática, o con antecedentes de alergias a productos murinos. Pacientes con infección por VIH conocida o infección por hepatitis B o

	hepatitis C activa. Pacientes con algún procedimiento quirúrgico mayor o uso de corticoesteroides en dosis superiores a 20 mg/día durante el mes anterior al ingreso en el estudio.
Población	Pacientes con linfoma folicular pertenecientes a los 223 centros de los 25 países.
Tiempo seguimiento	2 años.
Intervenciones	Los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1 en los grupos de observación o mantenimiento con rituximab (12 infusiones de 375 mg/m^2 administrados por vía intravenosa, una vez cada 8 semanas) a partir de la octava semana después del último tratamiento de inducción. La duración y programa de mantenimiento con rituximab en este estudio se derivó de estudios anteriores donde se usaron 8 o 16 infusiones durante periodos mayores a 2 años y de los estudios farmacocinéticos que sugieren intervalos de 2 meses para lograr un mínimo de concentración sérica de rituximab de 25 mg/ml. La aleatorización se estratificó por régimen de inducción, respuesta al tratamiento de inducción, región geográfica, y el centro, con un tamaño de bloque de cuatro. Los investigadores reclutaron a los participantes, y la asignación a los grupos de prueba se hizo con una secuencia de asignación al azar asistida por ordenador (generado por un estadístico) que se llevó a cabo de forma centralizada en el Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA), sin la intervención de los investigadores.
Resultados	505 pacientes fueron asignados a terapia de mantenimiento con rituximab y 513 a la observación (un paciente murió durante asignación al azar). Con una media de seguimiento de 36 meses (rango, 30-42), la PFS fue de 74,9 % (IC95%, 70,9-78,9) en el grupo de mantenimiento con rituximab (130 pacientes progresaron) y 57,6 % (53,2-62,0) en el grupo de observación (218 pacientes progresaron; RR, 0,55; IC95%, 0,44-0,68; p<0,0001). Dos años después de la aleatorización, 361 pacientes (71,5 %) en el grupo de mantenimiento con rituximab tuvieron respuesta completa o completa sin confirmar frente a 268 (52,2 %) en el grupo de observación (p<0,0001). La supervivencia global no difirió significativamente entre los grupos (RR, 0,87; IC95%, 0,51-1,47). Eventos adversos de grado 3 y

	4 fueron registrados en 121 pacientes (24 %) en el grupo de mantenimiento con rituximab y 84 (17 %) en el grupo de observación (Cociente de riesgos, 1,46; IC95%, 1,14-1,87; p=0,0026). Las infecciones (grados 2-4) fueron los eventos adversos más comunes, ocurrieron en 197 (39 %) y 123 (24 %) pacientes, respectivamente (Cociente de riesgos, 1,62; IC95%, 1,35-1,96; p<0,0001).

Referencia	Ghielmini Michele, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly4 schedule. Blood (2004) 103:4416-4423.
Nivel de evidencia	ACEPTABLE
Tipo de diseño	Ensayo aleatorizado.
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** Paciente con diagnóstico por biopsia de linfoma folicular CD20+ de grado I, II, o III, según la clasificación REAL, edad mínima de 18 años, con enfermedad medible definida como la presencia de al menos una lesión no irradiada previamente con 2 diámetros perpendiculares, de los cuales al menos uno debió ser de 2 cm. El intervalo desde el último tratamiento contra el cáncer sistémico no debe ser inferior a 28 días (6 semanas si se tratan con nitrosoureas). Los pacientes no deben haber recibido corticoesteroides dentro de los 28 días antes del ingreso al ensayo, a menos que se hayan administrado crónicamente a una dosis de no más de 20 mg/día en indicaciones no relacionadas al linfoma. **Criterios de exclusión:** Pacientes con transformación a linfoma de grado alto, con enfermedad sintomática del sistema nervioso central, terapia previa basada en anticuerpos, o un historial de problemas médicos significativos, incluyendo tumores malignos previos dentro de los 5 años anteriores. Otros criterios de exclusión fueron una disminución de la función renal (creatinina mayor a 2 veces el límite superior normal ULN) o la función hepática (bilirrubina mayor a 2 ULN). Embarazo o

	mujeres lactantes, pacientes con infecciones oportunistas activas, o pacientes con infección conocida de HIV o hepatitis B o C.
Población	Pacientes con linfoma folicular pertenecientes a las 25 instituciones en Suiza, Italia y Sudáfrica.
Tiempo seguimiento	3 años.
Intervenciones	Los pacientes fueron reclutados entre enero de 1998 y febrero de 2001 en 25 instituciones en Suiza, Italia y Sudáfrica. El ensayo fue aprobado por el comité de ética local de cada institución participante y se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki y sus modificaciones vigentes. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con rituximab 375 mg/m^2 por semana durante 4 semanas (fase de "inducción"). La droga fue administrada cada 7 +/- 1 día. Los pacientes con enfermedad estable (SD) o que estaban en remisión parcial (RP) o en remisión completa (CR) en la semana 12, fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 a ningún tratamiento adicional (grupo A, "no hay otro tratamiento") o en el tratamiento con una sola infusión de rituximab 375 mg/m^2 a semana 12 y nuevamente a los meses 5, 7 y 9 (grupo B, "tratamiento prolongado"). La aleatorización se estratificó según el estado de la enfermedad durante el ingreso al ensayo (primera presentación frente a enfermedad refractaria o recaída), la respuesta al tratamiento de inducción (enfermedad estable frente a respuesta), y el centro, utilizando el método de minimización.
Resultados	En 185 pacientes evaluables, la tasa de respuesta global fue del 67 % en pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia y del 46 % en los casos previamente tratados (p<0,01). Los pacientes que respondieron al tratamiento o con enfermedad estable a la semana 12 (n=151) fueron asignados al azar a ningún tratamiento adicional o a la administración prolongada de rituximab (375 mg/m^2 cada dos meses por cuatro veces). Con una mediana de seguimiento de 35 meses, la mediana de supervivencia libre de eventos (EFS) fue de 12 meses en el grupo de ningún tratamiento adicional frente a 23 meses del grupo de tratamiento prolongado (p=0,02), la diferencia es particularmente notable en pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia (19 frente a 36 meses,

	p=0,009) y en pacientes que respondieron al tratamiento de inducción (16 frente a 36 meses, p=0,004).

Referencia	Avilés Agustín, et al. Interferon Alpha 2b as Maintenance Therapy Improves Outcome In Follicular Lymphoma. Leukemia & Lymphoma (2004) 45 (11):2247–2251.
Nivel de evidencia	ACEPTABLE
Tipo de diseño	Ensayo aleatorizado.
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** Paciente con diagnóstico de FL (subtipos I y II de acuerdo con los criterios de la clasificación REAL / Organización Mundial de la Salud), edad > 18 años a < 75 años; estado < 2, etapa III y IV, no tratados previamente, negativo para la prueba del virus de inmunodeficiencia, hepática normal, función renal y cardiaca normal (medido para la fracción de eyección ventricular izquierda). **Criterios de exclusión:**
Población	384 pacientes en remisión completa
Tiempo seguimiento	15 años.
Intervenciones	Inicialmente los pacientes recibieron el mismo régimen de quimioterapia: CEOP-Bleo (ciclofosfamida 750 mg/m^2, iv, día 1, epirubicina 90 mg/m^2, iv, día 1, vincristina 1,4 mg/m^2, iv, día 1, prednisona 40 mg/m^2, po, los días 1-5 y bleomicina 10 mg/m^2, iv, día 14) cada 21 días por 6 ciclos<, la bleomicina se omitió en pacientes con anormalidades en la prueba funcional respiratoria. La respuesta completa (CR) se definió como la desaparición de toda evidencia clínica y radiológica detectable de la enfermedad y la desaparición de todos los síntomas. Las masas tumorales > 2 cm se realizó biopsia cuando fue posible. Se realizó biopsia de médula ósea en todos los casos y cerca de las revisiones. Sólo los pacientes con CR, de acuerdo a los informes, fueron considerados candidatos para la terapia de mantenimiento. Un mes después de la finalización de la quimioterapia de inducción, o la quimioterapia + radioterapia adyuvante

	cuando fue necesario, los pacientes fueron asignados al azar para recibir: Interferón alfa 2b 5,0 MU, tres veces a la semana por 1 año (156 dosis totales) o fueron asignados al grupo de control u observación. Los pacientes fueron seguidos con visitas mensuales para el examen físico y análisis de laboratorio, incluyendo los pacientes en el grupo control. Se realizaron estudios de imagen si fue clínicamente indicado. Después del tratamiento con interferón, el seguimiento se llevó a cabo cada tres meses durante 2 años, cada 6 meses durante 3 años y cada año hasta la recaída o el último seguimiento (enero - marzo de 2003).

Referencia	Forstpointner Roswitha, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood (2006) 108:4003-4008.
Nivel de evidencia	ACEPTABLE
Tipo de diseño	Ensayo prospectivo aleatorizado.
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** Pacientes de edades de 18 años o mayores con FL o MCL recurrente o refractaria de acuerdo con los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Pacientes sin respuesta o con recaída después de al menos un precedente de quimioterapia, así como la recurrencia de la enfermedad después del trasplante autólogo de células madre. **Criterios de exclusión:** Mujeres embarazadas o lactantes y los pacientes en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.
Población	319 pacientes
Tiempo seguimiento	6,5 años.

Intervenciones	Los pacientes fueron incluidos en el estudio por el médico responsable después de dar su consentimiento informado por escrito. Todos los pacientes fueron sometidos a un procedimiento de asignación al azar telefónico en el centro de estudio. La aleatorización se realizó mediante un programa informático estratificado en histología y respuesta a la quimioterapia anterior o R-quimioterapia, respectivamente; y el número de tratamientos anteriores utilizando el método de bloques permutados al azar. La combinación R-FCM consta de R a una dosis de 375 mg/m^2/día en el día 0, fludarabina a una dosis de 25 mg/m^2/día durante 30 minutos por vía intravenosa los días 1 a 3, ciclofosfamida a una dosis de 200 mg/m^2/día como infusión de 4 horas en los días 1 a 3, y mitoxantrona a una dosis de 8 mg/m^2/día durante 30 minutos por vía intravenosa en el día 1. Los ciclos de tratamiento se repitieron cada 4 semanas para un total de 4 ciclos. En los pacientes con linfocitos periféricos con conteos superiores a 20 x 10^9/L (20000/mm3) y/o una masa tumoral grande (es decir, enfermedad voluminosa superior a 10 cm), una fase previa citorreductora se pudo realizar, la cual comprendió ciclofosfamida a una dosis de 200 mg/m^2 como una infusión de 1 hora por 3 a 5 días. Los pacientes que consiguieron una CR o PR, y que fueron aleatorizados para el mantenimiento R, recibieron 2 ciclos de R para alcanzar los 3 y 9 meses de tratamiento después de finalizar la terapia de rescate. Cada ciclo de R consistió en 4 dosis de 375 mg/m^2/día dadas por 4 semanas consecutivas. Los pacientes que fueron asignados al azar para la observación no recibieron ningún tratamiento adicional.
Resultados	Un total de 319 pacientes de 109 instituciones participantes se inscribieron en el ensayo entre noviembre de 1998 y abril de 2005. En junio de 2001, la aplicación secuencial de la prueba a 1 vía mostró una ventaja significativa para R-FCM frente a FCM, la asignación al azar para este tratamiento fue detenida después de 147 pacientes. Todos los pacientes posteriores recibieron R-FCM. Se asignó al azar un número de pacientes (195) para el R-mantenimiento versus ningún tratamiento adicional, y la aleatorización se interrumpió en mayo de 2005 después de la prueba estadística respectiva que mostró una ventaja significativa para el grupo de R-mantenimiento. La duración de la respuesta fue significativamente más prolongada por R-mantenimiento después de R-FCM,

	con la mediana no alcanzada en esta evaluación frente a una media estimada de 16 meses (p=0,001). Este efecto benéfico se observó también en el análisis de FL (p=0,035) y MCL (p=0,049) por separado.

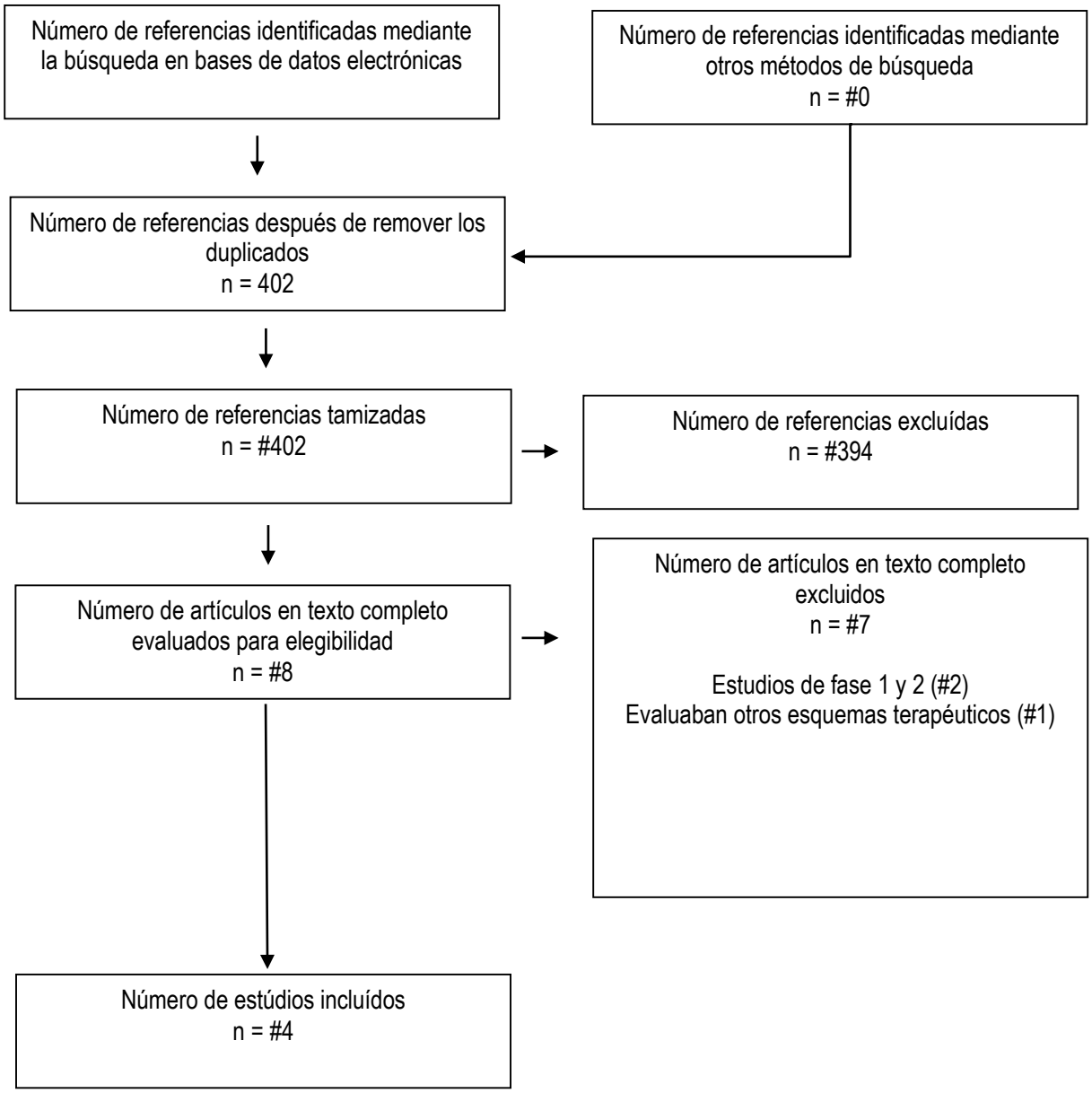
Referencia	Hochster Howard, et al. Maintenance Rituximab After Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Prolongs Progression-Free Survival in Advanced Indolent Lymphoma: Results of the Randomized Phase III ECOG1496 Study. J Clin Oncol (2009) 27:1607-1614.
Nivel de evidencia	ACEPTABLE
Tipo de diseño	Ensayo aleatorizado.
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** Pacientes de estados III y IV de formulación linfocítica pequeña, escindido folicular pequeño, y con células foliculares grandes y pequeñas. Los pacientes con arquitectura difusa fueron elegibles si más de 50 % del área folicular y las áreas difusas fueron predominantemente de pequeños centrocitos con centroblastos dispersos (cualquier área de linfoma de células B grandes resultó en exclusión). Dado que la clasificación del linfoma fue revisado durante el estudio, nuevas histologías indolentes y linfoplasmacitoide de la zona marginal también se consideraron elegibles. Se requirió una biopsia de ganglios linfáticos dentro de un periodo de 12 meses y revisión de forma independiente por el estudio forense. Los pacientes elegibles también cumplieron estos criterios: enfermedad medible, edad mayor a 18 años, sin tratamiento previo, y estado ECOG de 0 o 1. **Criterios de exclusión:**
Población	282 pacientes con linfoma folicular
Tiempo seguimiento	5,5 años.
Intervenciones	El punto final primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS), definida como la progresión o la muerte a los 2 años después de la asignación al azar a MR o OBS. Los puntos finales secundarios fueron la tasa de respuesta

	a los regímenes de inducción y OS. Inicialmente, el estudio comparó al azar el tratamiento CVP, correspondiente a ciclofosfamida 1000 mg/m^2 por vía intravenosa (IV) el día 1, vincristina 1,4 mg / m2 (un máximo de 2,0 mg) IV día 1, prednisona 100 mg/m^2 por vía oral los días 1 a 5 cada 21 días, frente al tratamiento CF, definido por ciclofosfamida 1000 mg/m^2 IV día 1, fludarabina 20 mg/m^2 IV 1 a 5 días cada 28 días. Sin embargo, el grupo CF se cerró después de ocho muertes (principalmente infecciosas) cuando 234 pacientes habían sido acumulados; todos los pacientes posteriores recibieron CVP. El diseño estadístico se basó en un estimado de 300 pacientes evaluables asignados al azar a CVP reclutados durante 3,33 años con 2,33 años adicionales de seguimiento, dando 84 % de poder para detectar una mejora del 50 % en la PFS de 2,5 años para el grupo OBS a 3,75 años para el grupo MR (5 % de error tipo I unilateral). Los análisis intermedios estaban planificados para el 25 %, 50 %, y el 75 % de los eventos previstos. En la segunda reconsideración provisional, con el 49% de los eventos disponibles, el estudio pasó el límite O'Brien-Fleming para obtener resultados positivos y el mantenimiento de asignación al azar fue terminado. A los investigadores se les dio la opción de tratar a pacientes en OBS con MR. Todas las comparaciones temporales para la terapia de mantenimiento fueron realizadas con análisis log-rank unilateral.
Resultados	Trescientos once (282 con linfoma folicular) pacientes evaluables que recibieron CVP fueron asignados al azar a OBS (n=158) o MR (n=153). La principal respuesta mejoró MR en 22 % frente a 7 % del grupo OBS (p=0,00006). La toxicidad fue mínima en ambos grupos. Tres años después de la asignación aleatoria, la PFS fue de 68 % en MR frente a 33 % en OBS (HR=0,4; p=4,4x10^{-10} en todos los pacientes) y 64 % en MR frente a 33 % en OBS (HR=0,4; p=9,2x10^{-8} en pacientes con linfoma folicular). Hubo una ventaja para MR, independientemente de la puntuación del Índice Pronóstico Internacional de linfoma folicular, la carga tumoral, la enfermedad residual, o la histología. En el análisis multivariado de pacientes de RM, la enfermedad mínima después de CVP fue un factor de pronóstico favorable. La OS a los 3 años fue del 92 % en MR frente a 86 % de OBS (HR=0,6; log-rank unilateral p=0,05) y entre pacientes con linfoma folicular, la OS fue de 91 % en MR frente a 86 % (HR=0,6; log-rank

	unilateral p=0,08). Se observó una tendencia a favor de MR entre los pacientes con una carga tumoral elevada (log-rank unilateral p=0,03).

Pregunta 10. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?

Figura 10. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Características de los estudios

Referencia	Coiffier B., Osmanov E., Hong X., et. al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naive or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2011; 12: 773–84.
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes mayores de 18 años - Linfoma folicular grado I o II - Al menos un lesión medible - Recaída o progresión documentada después de su último tratamiento previo. - Buena función hematológica, renal y hepática **Criterios de exclusión:** - Pacientes con neuropatía periférica, dolor neuropático grado 2 o más alto. - Evidencia clínica de transformación a linfoma agresivo. - Tratamiento con antineoplásicos, terapia en investigación, o la terapia de radiación dentro de 3 semanas, nitrosureas dentro de 6 semanas, radioinmunoconjugados o toxina inmunoconjugados dentro de 10 semanas, el trasplante de células madre dentro de 6 meses, o bortezomib en cualquier momento antes de la aleatorización.
Población	676 pacientes
Tiempo seguimiento	Mediana de seguimiento de 84 meses
Intervenciones	Los pacientes fueron asignados al azar para recibir cinco ciclos de 5 semanas que comprenden infusiones intravenosas de rituximab 375 mg/m² en los días 1, 8, 15, y 22 del ciclo 1, y en el día 1 de los ciclos 2-5, solos o en combinación con bortezomib 1,6 mg/m², administrada mediante inyección intravenosa en los días 1, 8, 15, y 22 de todos los ciclos. Se requirieron dosis modificadas de Bortezomib para los efectos tóxicos pre especificado hematológica y no hematológicos. **Rituximab:** La intensidad media de dosis recibida de rituximab por los pacientes en el grupo de rituximab fue de 131,05 mg/m² por semana (97%) **Bertezomib más rituximab:** La intensidad media de dosis recibida de rituximab por los pacientes en este grupo fue de 131,64 mg/m² (96%). La intensidad de la dosis media de

	bortezomib fue de 1,16 mg/m² por semana, lo que supone una intensidad de la dosis relativa media del 88%.
Resultados	<table><tr><th></th><th>Rituximab (n=324)</th><th>R- Bertezomib (n=315)</th></tr><tr><td>Tasa de respuesta global</td><td>160 (49%)</td><td>199 (63%)</td></tr><tr><td>Respuesta completa</td><td>44 (14%)</td><td>56 (18%)</td></tr><tr><td>Respuesta parcial</td><td>101 (31%)</td><td>120 (38%)</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de progresión a 2 años</td><td>23,5%</td><td>31,2%</td></tr><tr><td>Supervivencia global</td><td>90,5 %</td><td>90,1%</td></tr></table> Las tasas de eventos adversos de grado 3 o superior, eventos adversos graves, y los eventos adversos que llevan a estudiar la retirada o reducción de la dosis fueron menores en el grupo de rituximab que en el grupo bortezomib más rituximab.

Referencia	Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004 104 (10): 3064-3071.
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes mayores de 18 años - Linfoma folicular refractario o en recaída **Criterios de exclusión:** - Mujeres embarazadas o en estado de lactancia.
Población	147 pacientes
Tiempo seguimiento	Mediana de seguimiento de 18 meses
Intervenciones	**FCM:** 25 mg/m2 de fludarabina por día por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 a 3, 200 mg/m2 de ciclofosfamida por día como una infusión de 4 horas en los días 1 a 3, y 8 mg/m2 por día mitoxantrona dado por vía intravenosa durante 30 minutos en el día

	1. Los ciclos de tratamiento se repitieron después de cada 4 semanas para un total de 4 ciclos. **R-FCM:** 375mg/m2 por día de rituximab en el día antes de la respectiva FCM. Los pacientes que consiguieron una remisión completa o parcial después de FCM o R-FCM, respectivamente, fueron sometidos a una posterior asignación al azar por 2 ciclos de rituximab a los 3 y 6 meses después de la finalización de la terapia de rescate frente a la observación sóla. Los ciclos de rituximab consistieron en 4 dosis de 375 mg/m2 por día por 4 semanas consecutivas. Esta segunda aleatorización se estratificó según el tipo de terapia de rescate con FCM o R-FCM, la respuesta a este tratamiento (remisión completa [RC] o remisión parcial [RP]), y la histología.
Resultados	

	FCM (n=62)	**R-FCM (n=66)**
Tasa de respuesta global	36 (58%)	52 (79%)
Respuesta completa	8 (13%)	22 (33%)
Respuesta parcial	28 (45%)	30 (45%)
Supervivencia global	53%	73%

Los efectos secundarios asociados al tratamiento fueron predominantemente mielosupresión y, en particular, granulocitopenia.

Referencia	Oers M, Klasa R, Marcus R. et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006 (108): 3295-3301.
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes mayores de 18 años - Linfoma folicular grado I a III - Estadío Ann Arbor III o IV en el diagnóstico inicial - Recaída o resistencia después o resistencia a un máximo de 2 regímenes de quimioterapia sistémica - Tener al menos 1 masa bidimensional medible **Criterios de exclusión:**

<table>
<tr><td></td><td>- Tratamiento previo con antraciclinas, rituximab, o trasplante autólogo o alogénico de células madre
- Tener más de $10x10^9$/L células tumorales circulantes
- Transformación histológica
- VIH positivo
- Síntomas de linfoma en sistema nervioso central (CNS).
- Niveles de IgG por debajo de 3g/L
- Enfermedad concomitante grave</td></tr>
<tr><td>Población</td><td>465 pacientes (231 CHOP + 234 R-CHOP)</td></tr>
<tr><td>Tiempo seguimiento</td><td>39,4 meses</td></tr>
<tr><td>Intervenciones</td><td>Los pacientes elegibles fueron asignados al azar a la remisión de la inducción, ya sea con:
CHOP estándar: 6 ciclos de ciclofosfamida 750mg/m2 por vía intravenosa, el día 1; doxorrubicina 50mg/m2 por vía intravenosa, el día 1; vincristina 1,4mg/m2 por vía intravenosa, (máximo 2 mg), el día 1 ; y prednisona 100mg/día por vía oral, los días 1 a 5; una vez cada 3 semanas.
CHOP más Rituximab: 375mg/m2 de Rituximab por vía intravenosa en el día 1 de cada ciclo de CHOP.
Después de 3 ciclos de CHOP con o sin R, los pacientes se evaluaron para la respuesta. Los pacientes que respondieron recibieron otros 3 ciclos del tratamiento asignado. Los pacientes con una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) después de 6 ciclos de tratamiento, fueron sometidos a una segunda asignación aleatoria a ningún tratamiento adicional (observación) o al tratamiento de mantenimiento con rituximab (375 mg/m2 por vía intravenosa una vez cada 3 meses hasta la recaída o para un máximo de 2 años).</td></tr>
<tr><td>Resultados</td><td><table>
<tr><th></th><th>CHOP (n=231)</th><th>R-CHOP (n=234)</th></tr>
<tr><td>Tasa de respuesta global</td><td>72,3%</td><td>85,1%</td></tr>
<tr><td>Respuesta completa</td><td>15,6%</td><td>29,5</td></tr>
<tr><td>Respuesta parcial</td><td>56,7%</td><td>55,6%</td></tr>
<tr><td>Supervivencia libre de progresión</td><td>20,2 meses</td><td>33,1 meses</td></tr>
<tr><td>Supervivencia global</td><td>71,9%</td><td>82,5%</td></tr>
</table>
La neutropenia grado 3-4 fue el evento adverso más frecuente: el 48,2% en el grupo CHOP y del 54,7% en el grupo R-CHOP.</td></tr>
</table>

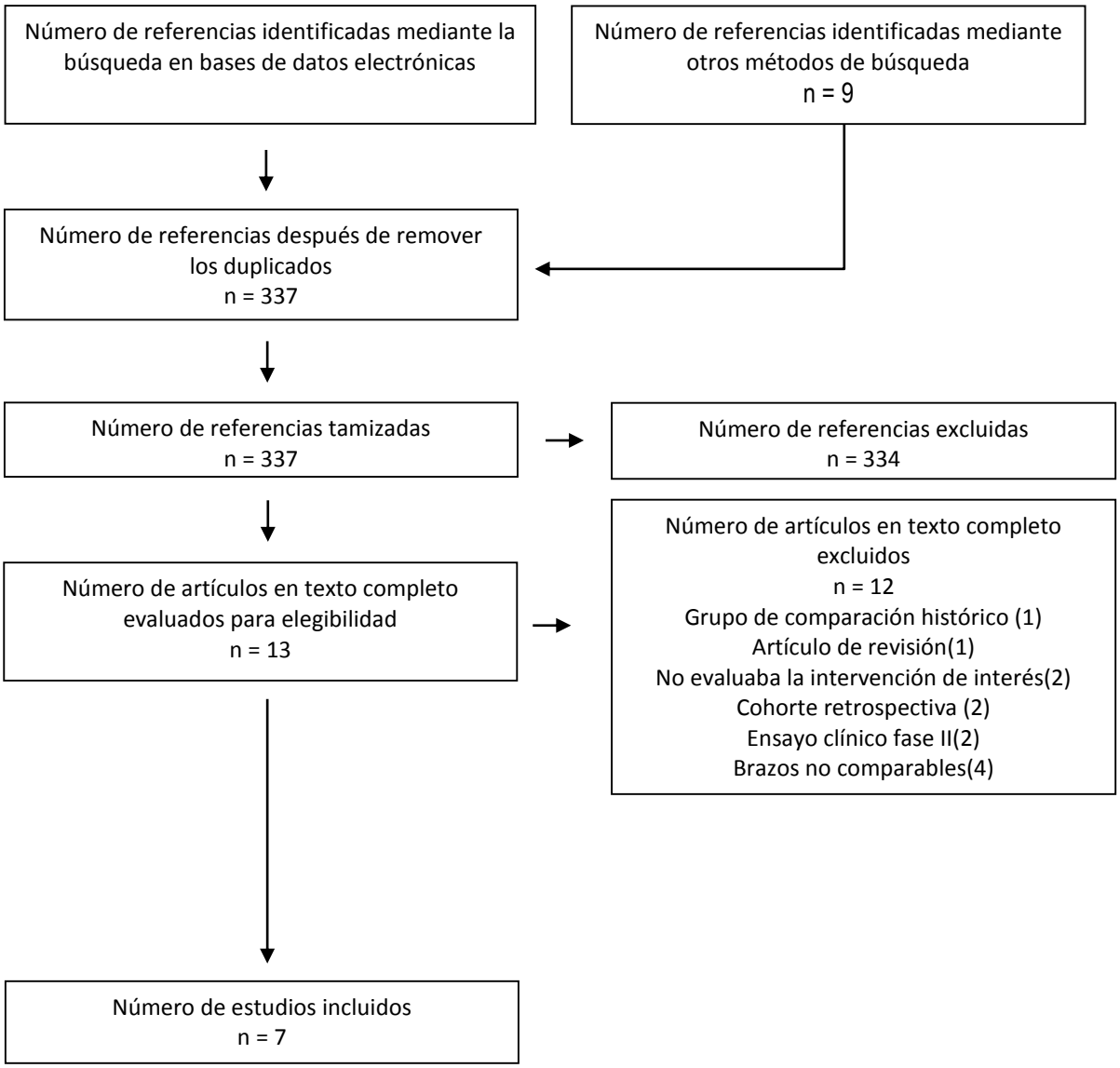
Referencia	Zinzani P, Khuageva N, Wang H. Bortezomib plus rituximab versus rituximab in patients with high-risk, relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive follicular lymphoma: subgroup analysis of a randomized phase 3 trial. Journal of Hematology & Oncology 2012, 5:67
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes mayores de 18 años - Linfoma folicular grado I a II - Mínimo una lesión medible - Recaída o progresión documentada después de la terapia previa **Criterios de exclusión:** - Tratamiento previo con antraciclinas, rituximab, o trasplante autólogo o alogénico de células madre - Tener más de $10x10^9$/L células tumorales circulantes - Transformación histológica - VIH positivo - Síntomas de linfoma en sistema nervioso central (CNS). - Niveles de IgG por debajo de 3g/L - Enfermedad concomitante grave
Población	279 pacientes (139 bortezomib-rituximab y 140 rituximab solo)
Tiempo seguimiento	35,2 meses
Intervenciones	Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) a: **Bortezomib-rituximab:** cinco ciclos de 5 semanas de bortezomib 1,6mg/m2, los días 1, 8, 15, y 22, todos los ciclos; rituximab 375mg/m2, los días 1, 8, 15 , y 22, ciclo 1 y el día 1, los ciclos 2-5. **Rituximab solo:** rituximab 375mg/m2, los días 1, 8, 15 , y 22, ciclo 1 y el día 1, los ciclos 2-5.
Resultados	

	Bortezomib-rituximab (n=96)	**Rituximab (n=234)**
Tasa de respuesta global	57 (59%)	35 (37)
Respuesta completa	12 (13%)	6 (6%)
Respuesta parcial	45 (47%)	29 (31%)
Respuesta duradera	43 (45%)	25 (26%)
Supervivencia libre de progresión	9,5 meses	6,7 meses

	Supervivencia global a 1 año 83,1% 76,6% El 51% de los pacientes tratados con bortezomib-rituximab y 32% con rituximab informaron eventos adversos de grado ≥3, incluyendo neutropenia (18%, 6%), anemia (4%, 5%), diarrea (8%, 0%), trombocitopenia (5%, 2%) y neuropatía sensorial (1%, 0%).

Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea, en pacientes con Linfoma Folicular?

Figura 11. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia

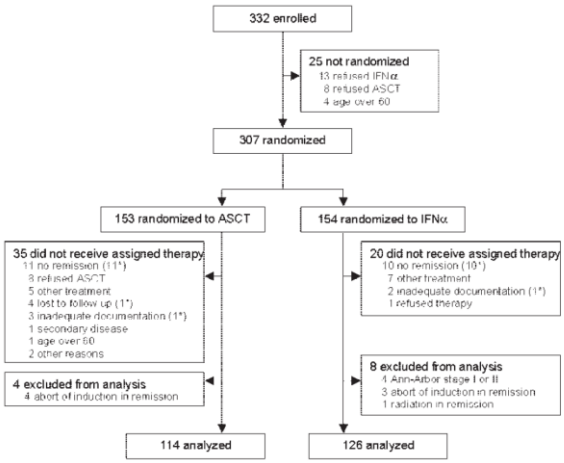


Características de los estudios

Referencia	Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-Dose Therapy Improves Progression-Free Survival and Survival in Relapsed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From the Randomized European CUP Trial. J Clin Oncol 2003; 21(21): 3918-3927
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, fase III
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes con Linfoma No Hodgkin Folicular entre 15 y 65 años - Pacientes recaidos o refractarios a quimioterapias previas - Al menos respuesta parcial a la terapia de inducción, con infiltración de la médula ósea por linfoma <20% - Estado funcional OMS 0 a 2 **Criterios de exclusión:** - Haber recibido radioterapia previamente que contraindicara TBI o recolección de la médula ósea - Compromiso del SNC - Dosis acumulada de doxorrubicina 300 mg/m^2 - Malignidades previas excepto neoplasias cutáneas no melanoma y cáncer de cérvix estadio I. - Disfunción cardiopulmonar, neurológica, hepática (transaminasas >3 veces el límite superior de los normal), renal (creatinina >150 mcmol/L). - Infección x VIH - Linfoma con transformación histológica
Población	89 pacientes fueron incluidos para aleatorización: 24 para el brazo quimioterapia convencional, 33 TAD con TACM sin purga y 32 para TAD con TACM con purga.
Tiempo seguimiento	Mediana de 69 meses
Intervenciones	- Todos los pacientes recibieron quimioterapia de inducción. 67% recibieron 3 ciclos de CHOP cada 3 semanas y 33% recibieron 3 ciclos de MIME - Brazo quimioterapia convencional: 3 ciclos adicionales de quimioterapia recibida durante la inducción. - Brazo TAD con TACM sin purga: Recolección de médula ósea o sangre periférica de 2x10^8 células nucleadas/Kg. Acondicionamiento con ciclofosfamida 60 mg/Kg vía intravenosa x 2 días con TBI con o sin fraccionamiento. Reinfusión de progenitores hematopoyéticos. - Brazo TAD con TACM con purga: El mismo procedimiento, con la diferencia de purga in vitro con exclusión inmunomagnética de las células madre hematopoyéticas.
Resultados	**Supervivencia:**

Supervivencia	Quimioterapia Convencional (N=24)	TAD con TACM Sin Purga (N=33)	TAD con TACM Con Purga (N=32)
PFS a 2 años	26% (8%-44%)	58% (37%-79%)	55% (34%-75%)
OS a 4 años	46% (25%-67%)	71% (52%-91%)	77% (60%-95%)

Referencia	Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, Hess G, Truemper L, Diehl V, Kropff M, Kneba M, Schmitz N, Metzner B, Pfirrmann M, Unterhalt M, Hiddemann W, German Low-Grade Lymphoma Study G. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004;104:2667-2674
Nivel de evidencia	Aceptable +
Tipo de diseño	Estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, fase III
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes entre 18 y 59 años de edad - No haber recibido tratamiento previo. - Estadio Ann Arbor III a IV. - Con diagnósticos de Linfoma Folicular, linfoma de células del manto o linfoma linfoplasmocítico. - Tener criterios para recibir tratamiento: síntomas B, insuficiencia hematopoyesis (Leucocitos <1500, Hemoglobina 10, plaquetas <100.000), enfermedad progresiva (definida por progresión 50% en los últimos 6 meses) o bulky tumoral (diámetro > 5cms) **Criterios de exclusión:** - Pacientes con posibilidad de recibir radioterapia con intensión curativa. - Pobre estado funcional (ECOG >2). - Paciente con compromiso cardiaco, pulmonar, hepático (GOT/GPT>3 veces valor normal o bilirrubinas >2.0 mg/dL), o renal (creatinina >2.0 mg/dL) serio.
Población	Se incluyeron 375 pacientes, de 130 centros de los cuales 307 (81.9%) tenían diagnóstico de linfoma folicular, 15 (4.0%) de linfoma del manto, 42 (11.2%) de linfoma linfoplasmocítico, 11 (3.0%) excluidos por que revisión central de patología no confirmaba el diagnóstico. Asignación central por bloques y estratificación de acuerdo al tipo histológico, número de factores de riesgo por IPI, respuesta después del ciclo 2, quimioterapia inicial (CHOP vs MCP)

	
Tiempo seguimiento	4,2 años
Intervenciones	- Inicialmente pacientes aleatorizados a intervenciones. - CHOP: (ciclofosfamida 750 mg/m^2; doxorrubicina 50mg/m^2; vincristine 1.4mg/m^2 vía intravenosa el día 1; y prednisona 100mg/m^2 al mes los días 1-5). MCP: (mitoxantrona 8 mg/m^2 vía intravenosa los días 1-2; clorambucil 3x3 mg/m^2 y prednisona 25mg/m^2 al mes los días 1-5. A partir de julio 1998 todos los pacientes recibieron CHOP (pobre movilización con MCP) - Después 2 ciclos aleatorizaron: radioquimioterapia mieloablativa seguido de ASCT o a mantenimiento con Interferon alfa al completar la inducción. - Brazo radioquimioterapia mieloablativa seguido de ASCT: recibieron movilización con DexaBEAM (dexametasona 3x8mg por un mes los días 1-10; BCNU 60mg/m^2 vía intravenosa el día 2; melfalan 20mg/m^2 vía intravenosa el día 3; etoposido 75 mg/m^2 y citrabina 2x100mg/m^2 vía intravenosa los días 4-7 factor estimulante de colonias granulocíticos [G-CSF] iniciando el día 11). Se realizaba colecta y posterior criopreservación, si purga. Al menos 2x106/kg de peso de células CD34+ se requerían para el trasplante. Terapia mieloablativa 2 meses después de movilización con irradiación corporal total (12 Gy; fraccionada en 6 aplicaciones de 2 Gy día, días -6 a -4; dosis pulmonar limitada a 8 Gy) y Ciclofosfamida (60 mg/kg de peso IV días -3 y -2). - Brazo mantenimiento interferón: recibían 2 ciclos adicionales de quimioterapia convencional (para balancear con esquema movilización) y luego recibían interferón alfa 5x106UI SC 3 veces a la semana hasta progresión.

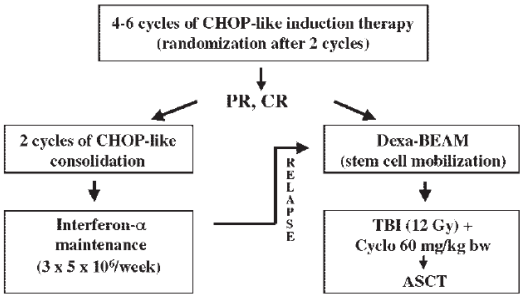


Figure 1. Design of the trial. bw indicates body weight.

Resultados

Analizaron 240 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular (de 307 aleatorizados)

Terapia inducción CHOP	**ASCT (N=114)**	**INF (N=126)**
Remisión completa	22 (19.3%)	20 (15.9%)
Remisión parcial	92 (80.7%)	106 (84.1%)
Terapia Consolidación	**ASCT ***	**INF**
Remisión completa	52.1%	27 (21.4%)
Remisión parcial	45.8%	98 (77.8%)

* 31 (27.2%) no lograron número de CD34+/Kg posterior a movilización. 19 recibieron ASCT de todas formas.

En seguimiento de 4,2 años (4,1 para ASCT y 4,4 para INF) se observaron

PFS	**ASCT (N=114)**	**INF (N=126)**
Recaídas	31 (27.2%)	76 (60.3%)
Muertes en remisión	4	1

	ASCT % (IC 95%)	**INF % (IC 95%)**
PFS 2 años	79.1% (71.4%-86.9%)	52.7% (43.8%-61.7%)
PFS 5 años	64.7% (54.6%-74.8%)	33.3% (24.3%-42.3%)
	P < 0.0001; log-rank test	

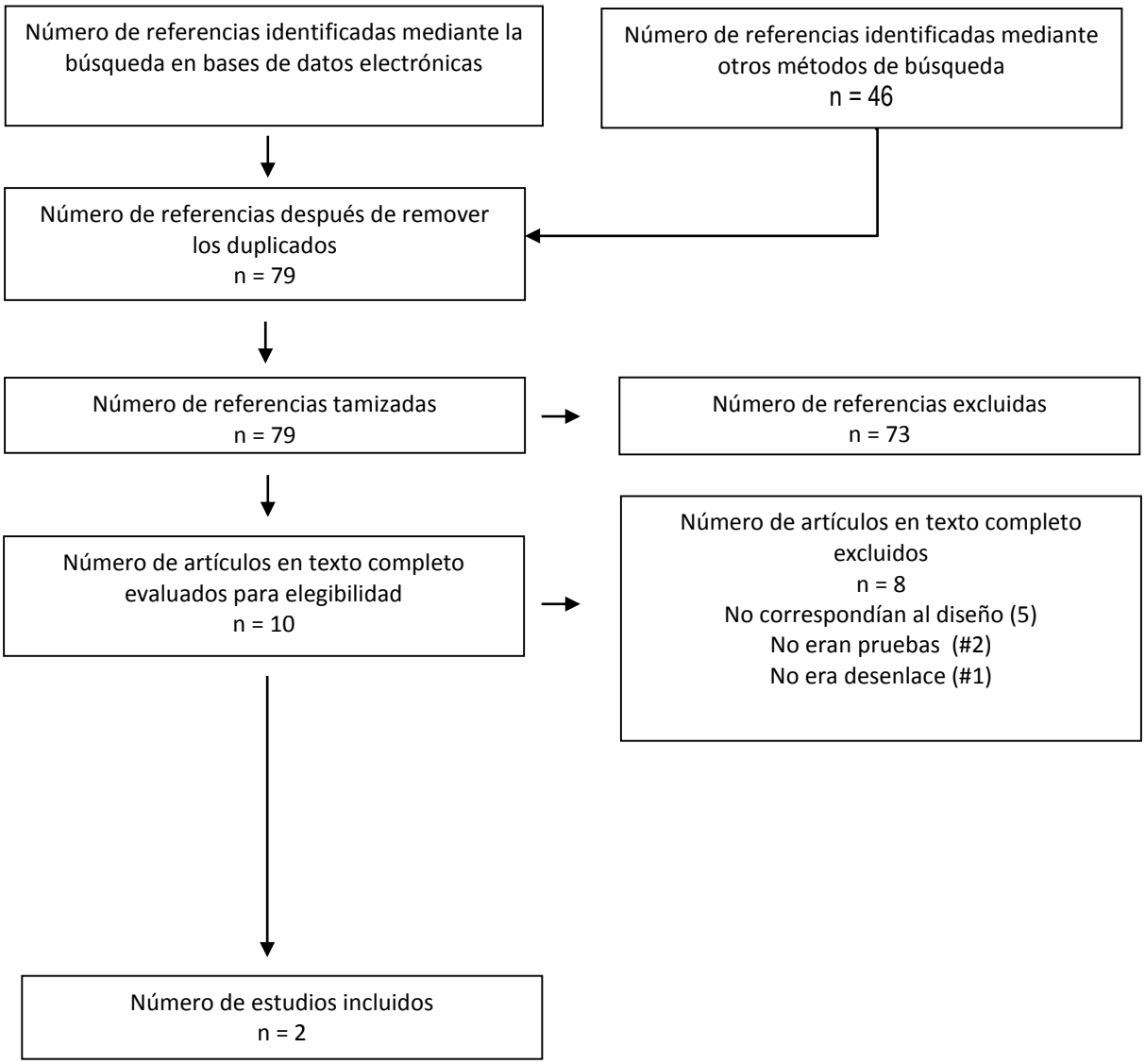
Reportan un análisis con 283 pacientes por intención a tratar

	ASCT (n=140) % (IC 95%)	**INF (n=143) % (IC 95%)**
PFS 5 años	62.0% (52.7%-71.4%)	36.2% (27.6%-44.8%)
	P < 0.0001	

	Análisis multivariado por regresión de Cox incluyendo Indice de Pronóstico Internacional (IPI), terapia de inducción (MCP vs CHOP), y consolidación (ASCT vs INF) identificó para ASCT un HR 0.388 (95% CI, 0.250-0.601; *p*< 0.0001) **Supervivencia global:** No encontraron diferencias. **Toxicidad grado III – IV:** Hematológica mayor en grupo ASCT. No hematológica mayor en ASCT mucositis, gastrointestinal, pulmonar, renal, hepática, y mayor en INF dolor osteomuscular y depresión.

Pregunta 12. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del PET/SCAN frente a la TAC para la valoración final de la respuesta luego de tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular?

Figura 12. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia



Características de los estudios

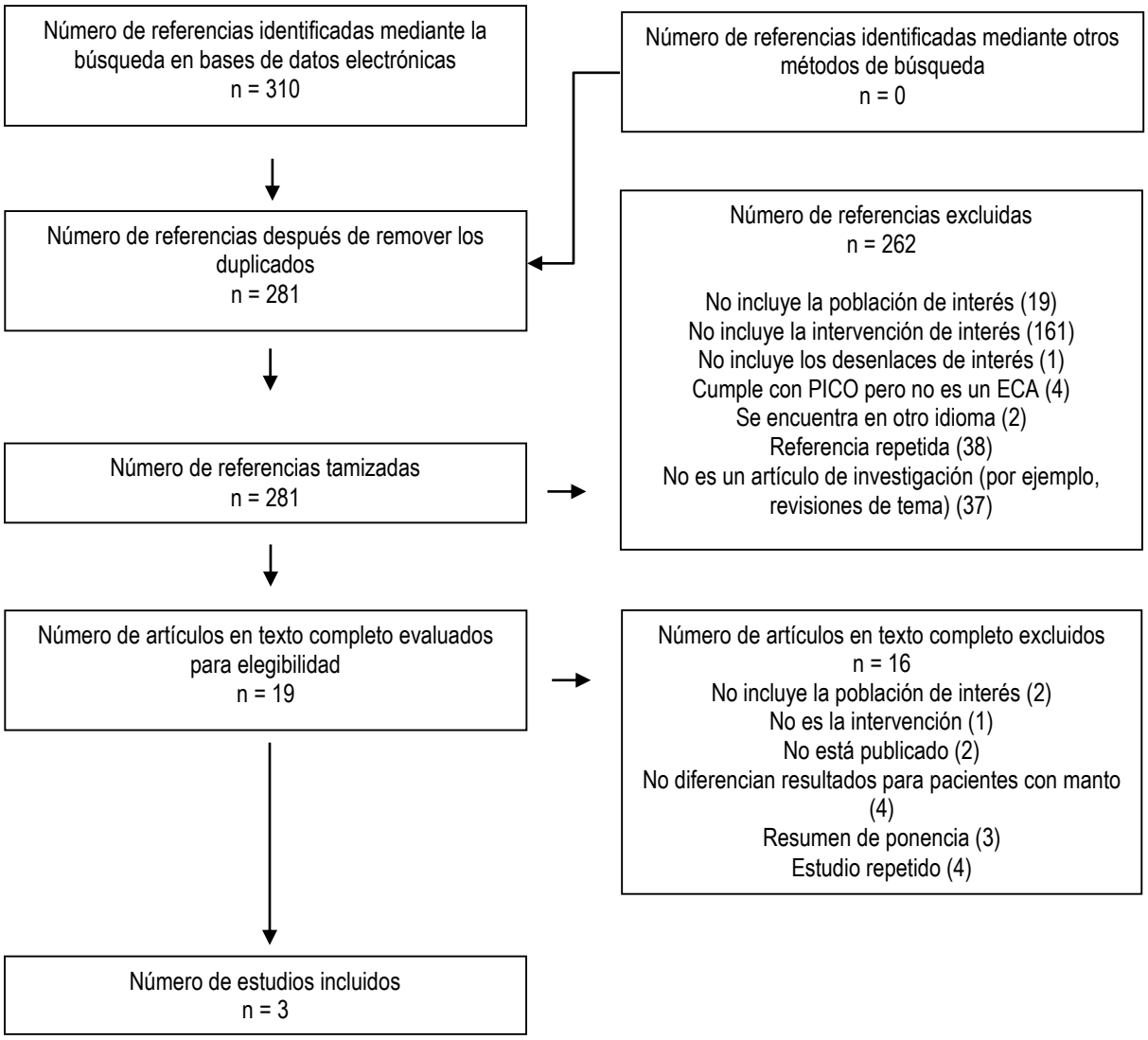
Referencia	Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging2010 Dec;37(12):2307-14
Nivel de evidencia	Inaceptable (-)
Tipo de diseño	Estudio retrospectivo
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes con diagnóstico histológico de linfoma folicular que hayan recibido inmunoquimioterapia de primera línea con seis ciclos de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina , vincristina y prednisona (R-CHOP) administrado cada 3 semanas después de una evaluación inicial. **Criterios de exclusión:** - Pacientes con estadio localizado (I/II), con bajo índice pronóstico internacional de linfoma folicular (FLIPI) o con baja carga tumoral que no fueron tratados con quimioinmunoterapia.
Población	Se incluyeron 45 pacientes
Tiempo seguimiento	36 meses
Intervenciones	Los pacientes se sometieron a tomografía por emisión de positrones comparada (PET/CT) y otros a tomografía computarizada (TC).
Resultados	La sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad residual fueron, respectivamente, 100 y 97 % con PET vs 100 y 51 % con la TC. **Rendimiento del PET / CT y CT en la detección de la enfermedad residual** **PET/CT** / **CT** Sensibilidad: 1 / 1 Especificidad: 0.969 / 0.515 Valor predictivo positivo: 0.923 / 0.428 Valor predictivo negativo: 1 / 1

	Precisión 0.977 0.644
Referencia	Lopci E, Zanoni L, Chiti A, Fonti C, Santi I, Zinzani PL, et al. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012 May;39(5):864-71.
Nivel de evidencia	Inaceptable (-)
Tipo de diseño	Estudio retrospectivo
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Pacientes con diagnóstico histológico de linfoma folicular de forma indolente o agresiva **Criterios de exclusión:** - Pacientes sin quimioterapia finalizada
Población	Se incluyeron 91 pacientes: 38 con linfoma folicular forma indolente y 53 con forma agresiva.
Tiempo seguimiento	3 años
Intervenciones	- Se analizaron retrospectivamente los datos de todos los pacientes con linfoma folicular diagnosticados histológicamente. Los pacientes fueron controlados clínicamente por hematología y se les realizó FDG PET/CT a las 6-8 semanas después del último ciclo de la terapia. Debido a la alta tasa de recaída durante el período de seguimiento, casi la mitad de los pacientes fueron sometidos a diferentes regímenes terapéuticos y se evaluaron más de una vez.
Resultados	El rendimiento de la FDG PET/CT fue: 100% de sensibilidad, especificidad 99%, 89% de valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 100%. Sólo en dos casos se presentó falsos positivos y esto fue a causa de la inflamación activa documentada después de la finalización de la terapia. Se demostró una correlación estadísticamente significativa entre la supervivencia libre de progresión ($p < 0.0001$) y el número de recaídas (p0.0058) con el resultado final del tratamiento con PET.

10.8. Anexo 8. Flujogramas de selección y tablas de evidencia Linfoma de células del manto

Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?

Figura 13. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. Ensayos clínicos aleatorizados preguntas 4 y 5 linfoma del manto



Características de los estudios incluidos

Referencia	Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wormann B, Duhrsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H, Martin S, Heidemann E, Aldaoud A, Parwaresch R, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantiy improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).J Clin Oncol. 2005 Mar 20;23(9):1984-92.
Nivel de evidencia	Alta
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado etiqueta abierta fase III
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Paciente mayor de 18 años sin tratamiento previo - Linfoma folicular Ann Harbor III o IV , o LCM o linfoma linfoplamocítico (OMS) - **Criterios de exclusión:** - Pcientes con enfermedad estadío I o II - Pacintes en mal estado general (Eastern Cooperative Oncology Group Estadío >2) - Pacientes con lesión hepática, cardiaca o renal seria - Embarazadas o en lactancia
Población	128 pacientes con linfoma de células del manto, no tratados previamente, entre 37 y 78 años (mediana 61.5), 63% menores de 65 años. 79% en estadio IV. Quedaron 122 pacientes evaluables, 60 que recibieron CHOP y 62 que fueron asignados a R-CHOP.
Tiempo seguimiento	2,5 años
Intervenciones	CHOP consistió en ciclofosfamida 750 mg/m2, IV, día 1; doxorrubicina 50 mg/m2 IV, día 1; vincristina 1.4 mg/m2 (maximo 2 mg) IV, día 1; y prednisona 100 mg/m2

	oral días 1 a 5. Los ciclos de tratamiento se repitieron cada 3 semanas por un total de seis ciclos.
Comparación	Los pacientes R-CHOP recibieron rituximab 375mg/m2 luego de la aplicación profiláctica de antipirético y antihistamínico el día 0 del respectivo ciclo de CHOP.
Método de análisis	Diferencia de proporciones (prueba exacta de Fisher), diferencia de medianas, tiempo al evento con Kaplan-Meier y comparación con Log-Rank.
Resultados	Después de CHOP la **tasa de respuesta global** observada fue de 75%, con 7% de respuesta completa. En contraste, R-CHOP resultó en una respuesta global de 94% (P=0.0054 y 34% obtuvieron respuesta completa (P=0.00024). R-CHOP fue superior a CHOP en el **tiempo de falla al tratamiento** con una mediana de 21 meses vs 14 meses respectivamente (P=0.0131). El **tiempo de falla al tratamiento estimado a 1 año** fue de 84% en el brazo de R-CHOP vs 52% en el grupo de CHOP. El tiempo al inicio de la terapia de rescate fue significativamente mayor después de R-CHOP, con medianas de 25 meses vs 22 meses después de CHOP (P=0,0262). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (P=0,31). La **probabilidad de supervivencia** a 2 años fue 76,6% (mediana no alcanzada) sin diferencia entre los grupos (P=0,93). La **toxicidad** fue aceptable, sin diferencias entre ambos grupos: Los efectos adversos asociados al tratamiento fueron principalmente de hematotoxicidad. La incidencia de anemia, trombocitopenia y leucocitopenia no fueron diferentes en los brazos del estudio. En contraste, la granulocitopenia ocurrió mas frecuentemente después de R-CHOP que de CHOP (83% vs73%, respectivamente), con granulocitopenia severa en 63% vs 53%, respectivamente (P=.01). Sin embargo, esta diferencia no fue de relevancia clínica ya que las complicaciones infecciosas no se observaron con mayor frecuencia en el grupo de R-CHOP (39% vs 35%). La toxicidad no hematológica fue leve a moderada e igual en ambos grupos. Las reacciones alérgicas solo se observaron en el brazo de R-CHOP (7% vs 0%; P= .0001) y ocurrieron predominantemente después de la primera infusión; sin embargo, fueron de grado moderado y no fue necesario detener la terapia R-CHOP.

Referencia	Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U,Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM,Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):520-31. doi: 10.1056/NEJMoa1200920
Nivel de evidencia	Alta
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado III
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Paciente mayor de 66 años o entre los 60 y 65 años si no cumplìan los requisitos para dosis altas - Linfoma Manto estado Ann Harbor II a IV - Estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (EGOG) de 2 o menos (con 0: indicando asintomática, 1: sintomática pero ambulatoria, y 2: sintomático y en cama menos de la mitad del día). **Criterios de exclusión:** - Pacientes con recuento de leucocitos <2x109/lt
Población	560 pacientes incluidos, 280 en cada brazo. 532 en el análisis por intención de tratar, 267 en el grupo de R-CHOP y 265 en R-FC. Pacientes de 60 años o más, con linfoma de células del manto estadío II a IV, no tratados previamente.
Tiempo seguimiento	84 meses (7 años) según gráfico de supervivencia. Mediana de seguimiento para TTF 37 meses.
Intervenciones	El régimen de R-FC consistió en rituximab a 375 mg por metro cuadrado, intravenoso, en el dia 1 (máxima dosis 750 mg), fludarabina a 30 mg por metro cuadrado, intravenosa, en días 1 a 3, y ciclofosfamida a 250 mg por metro cuadrado, intravenosa, en días 1 a 3. El régimen se repitió el día 29 por 6 ciclos.
Comparación	El regimen de R-CHOP consistió en rituximab a 375 mg por metro cuadrado (máxima dosis 750 mg), ciclofosfamida a 750 mg por metro cuadrado,

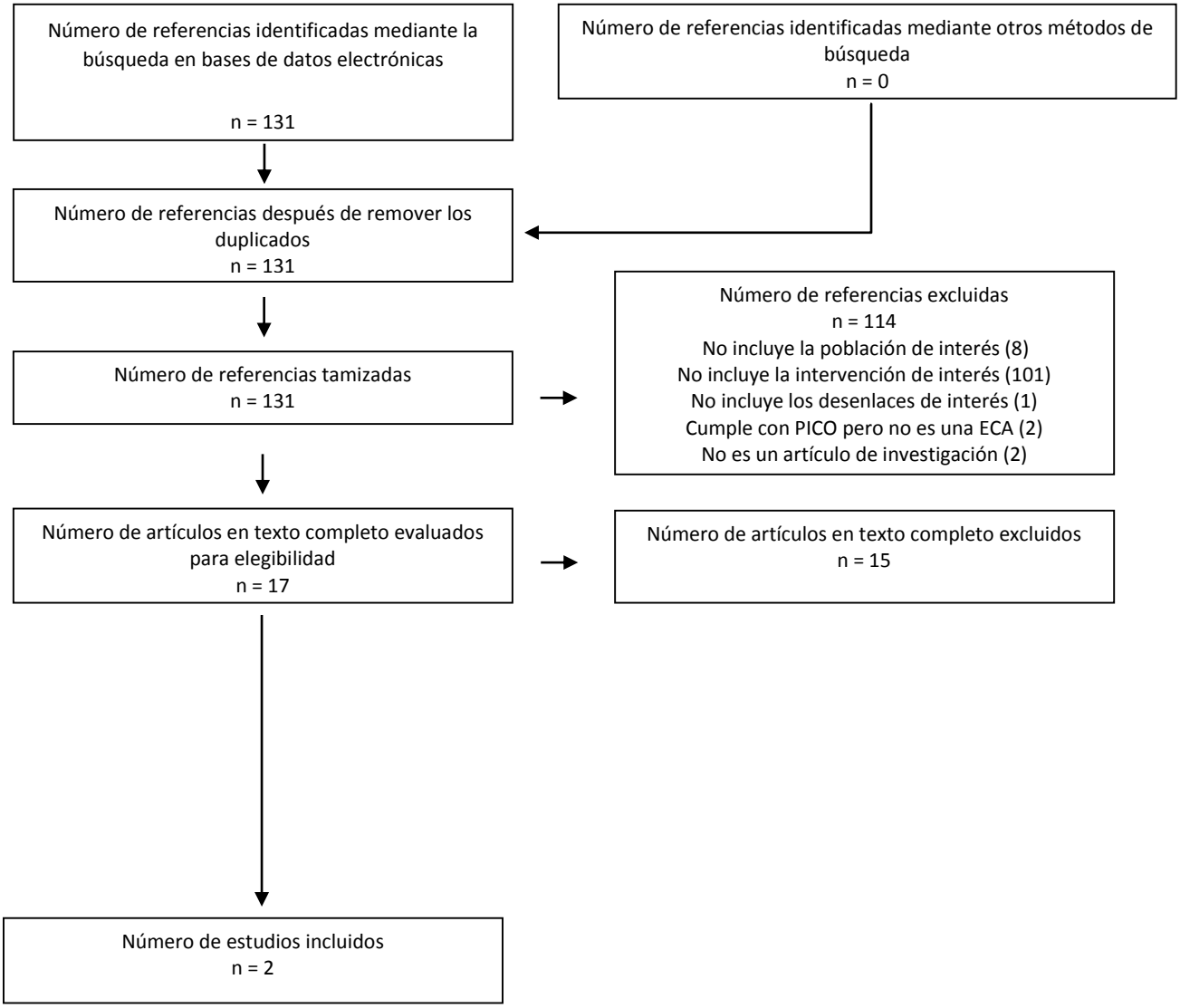
	doxorubicina a 50 mg por metro cuadrado, y vincristina a 1.4 mg por metro cuadrado (dosis máxima 2 mg), todas intravenosas, en el dia 1, y prednisona oral 100 mg en días 1 a 5. El regimen se repitió el día 22 por 8 ciclos. Si ocurrían efectos neurológicos, la dosis de vincristina se modificó a criterio médico.
Método de análisis	Diferencia de proporciones (prueba exacta de Fisher), diferencia de medianas, tiempo al evento con Kaplan-Meier.
Resultados	Análisis por protocolo: La tasa de remisiones completas al finalizar la terapia, no fue significativamente más alta con R-FC (40%) que con R-CHOP (34%) P=0,10. La tasa de respuesta global fue inferior con R-FC pero la diferencia no fue significativa (78% vs 86%, P= 0,06). La tasa de remisión completa incluyendo las remisiones completas no confirmadas, fue también similar (53% y 49%, respectivamente). La tasa de progresión fue mayor durante R-FC que durante R-CHOP (14% vs. 5%). Análisis por intención de tratar: No hubo diferencia entre R-CHOP y R-FC en cuanto a: remisiones completas al finalizar la terapia de inducción (32% vs 38% respectivamente, P=0,07), ni en cuanto a la respuesta global (84% vs 78% respectivamente, P=0.15). La progresión fue mayor durante R-FC que durante R-CHOP (14% vs 6%). Después de una mediana de seguimiento de 37 meses, el tiempo de falla al tratamiento fue similar con R-CHOP y R-FC (mediana 28 y 26 meses, respectivamente) con una duración similar de la remisión (36 y 37 meses respectivamente). Sin embargo, la supervivencia global fue significativamente más corta después de R-FC que después de R-CHOP (supervivencia a 4 años 47% vs 62%, P=0.005, hazard ratio para muerte 1,50, IC95% 1,13-1,99). Por ello, el comité de monitoreo de seguridad recomendó cerrar el grupo de R-FC. De las muertes en cada grupo, 22,9% en el grupo de R-FC se relacionaron con la progresión del linfoma mientras que en el grupo de R-CHOP fueron 16,8%. Aunque la frecuencia infecciones grado 3 o 4 estuvo balanceada (17% y 14% respectivamente), más pacientes que recibieron R-FC murieron de infección (6,8% vs 4,3%).

Referencia	Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balser C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; Study group indolent Lymphomas (StiL).Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial.Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.
Nivel de evidencia	Aceptable
Tipo de diseño	94 pacientes con linfoma de células del manto, no tratados previamente, mediana 70 años (IQR 64,5-74), en estadio III o IV.
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Paciente mayor de 66 años o entre los 60 y 65 años si no cumplìan los requisitos para dosis altas - Linfoma Manto estado Ann Harbor II a IV - Estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (EGOG) de 2 o menos (con 0: indicando asintomática, 1: sintomática pero ambulatoria, y 2: sintomático y en cama menos de la mitad del día). **Criterios de exclusión:** - Pacientes con recuento de leucocitos <2x109/lt
Población	316 pacientes fueron asignados aleatoriamente a terapia de mantenimiento de los cuales 274 fueron incluidos en el análisis primario (143 en el grupo de rituximab y 131 en el grupo de interferon alfa). Pacientes con linfoma del manto histológicamente confirmado, estado de desempeño ECOG 2 o menos, de 60 a 83 años, 70% masculino, 81% estadio IV, 12% estadio III y 6% estadio II. MIPI: Alto riesgo 43%, riesgo intermedio 47% y bajo riesgo 9%. 59% habían recibido R-CHOP y 41% R-FC. Con respuesta a la terapia de inducción (43% en remisión completa).
Tiempo seguimiento	84 meses (7 años), según curvas de supervivencia

Intervenciones	Bendamustina intravenosa 90 mg/m² por 30–60 min en los días 1 y 2 de un ciclo de 4 semanas, hasta seis ciclos. Rituximab 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo.
Comparación	CHOP consistió de ciclos cada 3 semanas de ciclofosfamida 750 mg/m2, doxorrubicina 50 mg/m2, vincristina 1.4 mg/m2 (hasta una dosis máxima de 2 mg) en el día 1, y prednisona 100 mg por día por 5 días, por un máximo de 6 ciclos. Rituximab 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo.
Método de análisis	Método de Kaplan Meier para estimar curvas de supervivencia y se compararon con la prueba log-rank. Prueba excata de Fisher o ji2 para comparación de proporciones.
Resultados	Análisis por protocolo: Hubo beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión HR 0,49 (IC95% 0,28-0,79) P=0,0044; mediana con B-R 35,4 (28,8-54,9) y con R-CHOP 22,1 (15,1-33,8). Los demás resultados se muestran para el grupo total de pacientes, con todos los tipos de linfoma. Los pacientes en el grupo de B-R tuvieron menos eventos adversos serios (19% vs 29%): Efectos tóxicos hematológicos significativamente menores en el grupo de bendamustina: leucocitopenia y neutropenia grados 3-4 (p<0,0001). Infecciones de cualquier grado menos frecuentes en el grupo de bendamustina: 37% vs 50% (P=0,0025), sepsis <1% vs 3% (P=0,019). Alopecia 0% vs 100%.

Pregunta 14. ¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?

Figura 14. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. Ensayos clínicos aleatorizados pregunta 6 linfoma del manto.



Características de los estudios incluidos

Referencia	Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, Pott C, Seymour JF, Metzner B, Hänel A, Lehmann T, Hartmann F, Einsele H, Hiddemann W; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood. 2006 Dec 15;108(13):4003-8. Epub 2006 Aug 31.
Nivel de evidencia	Muy baja
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado fase III
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Paciente mayor de 18 años - Linfoma folicular en estadíos I, II o III - Baja carga tumoral **Criterios de exclusión:** - Pacientes con falla renal o hepática
Población	57 pacientes con linfoma de células del manto que previamente habían sido aleatorizados a FCM o R-FCM y que tuvieron remisión completa o parcial. Pacientes con intervención: Edad mediana 63 (49-74), 64% masculino, 79% habían recibido R-FCM y 21% FCM. Pacientes en grupo de observación: Edad mediana 63 (39-78), 79% masculino, 86% habian recibido R-FCM y 14% FCM.
Tiempo seguimiento	5 años
Intervenciones	Mantenimiento R: 2 ciclos de rituximab, 3 y 9 meses después de completar la terapia de rescate. Cada ciclo de rituximab consistió en 4 dosis de 375 mg/m2/día por 4 semanas consecutivas.

Comparación	Observación
Método de análisis	Diferencia de medianas y diferencia de proporciones.
Resultados	**Duración de la respuesta**: En pacientes con MCL y terapia R-FCM inicial (n=47), se observó un efecto benéfico del mantenimiento con rituximab (P= .049). Aunque no hubo diferencia entre la mediana de la duración de la respuesta entre el grupo de mantenimiento y el de observación (14 meses versus 12 meses), una mayor proporción de pacientes en esta evaluación experimentó remisión más allá de los dos años (45% vs 9%). **Supervivencia**: La mediana de supervivencia no ha sido alcanzada en esta evaluación. Los resultados de toxicidad se presentan de manera global pero no por separado para el grupo de linfoma del manto. No se encontraron eventos adversos significativos durante la terapia de mantenimiento con rituximab. Los más frecuentes fueron granulocitopenia grado 1-2 18%, grado 3-4 13%, linfocitopenia grado 1-2 3%, grado 3-4 22%, leucocitopenia grado 1-2 28%, grado 3-4 10%, infección grado 1-2 24%, grado 3-4 4%.

Referencia	Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U,Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM,Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):520-31. doi: 10.1056/NEJMoa1200920
Nivel de evidencia	Muy baja
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado III
Criterios de inclusión/	**Criterios de inclusión:**

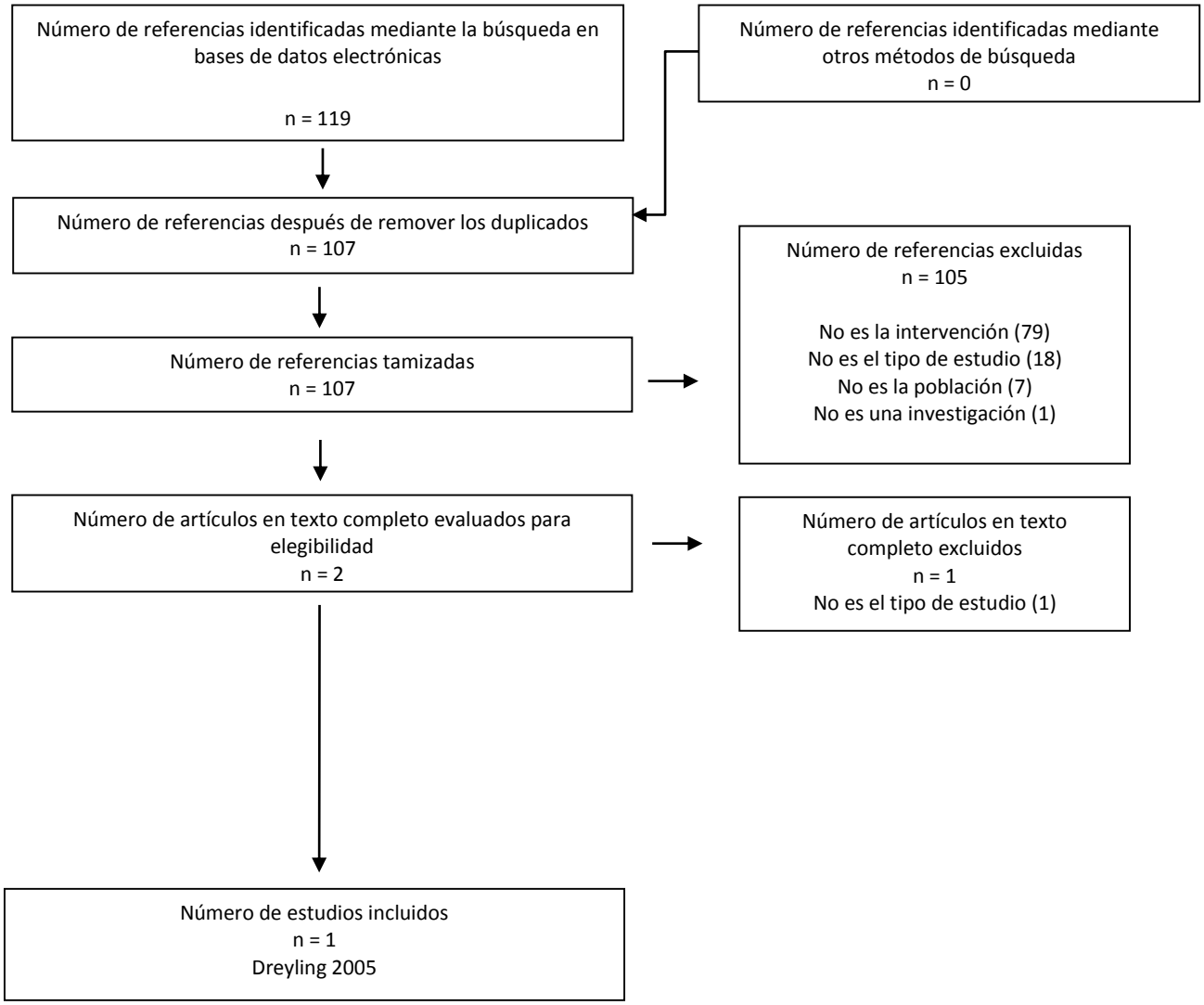
exclusión	- Paciente mayor de 66 años o entre los 60 y 65 años si no cumplìan los requisitos para dosis altas - Linfoma Manto estado Ann Harbor II a IV - Estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (EGOG) de 2 o menos (con 0: indicando asintomática, 1: sintomática pero ambulatoria, y 2: sintomático y en cama menos de la mitad del día). **Criterios de exclusión:** - Pacientes con recuento de leucocitos <2x109/lt
Población	316 pacientes fueron asignados aleatoriamente a terapia de mantenimiento de los cuales 274 fueron incluidos en el análisis primario (143 en el grupo de rituximab y 131 en el grupo de interferon alfa). Pacientes con linfoma del manto histológicamente confirmado, estado de desempeño ECOG 2 o menos, de 60 a 83 años, 70% masculino, 81% estadio IV, 12% estadio III y 6% estadio II. MIPI: Alto riesgo 43%, riesgo intermedio 47% y bajo riesgo 9%. 59% habían recibido R-CHOP y 41% R-FC. Con respuesta a la terapia de inducción (43% en remisión completa).
Tiempo seguimiento	6 años
Intervenciones	Rituximab a una dosis de 375 mg por metro cuadrado cada dos meses. Terapia iniciada inmediatamente después de la fecha de la segunda aleatorización y continuó hasta progresión.
Comparación	Interferon alfa estandar a una dosis de 3 millones de unidades 3 veces por semana; se administró interferon pegilado a una dosis de 1 µg por kilogramo de peso corporal por semana. Si ocurría cualquier efecto tóxico de grado 2 o 3, la dosis se reducía en 30 a 50%; para cualquier efecto tóxico de grado 4 se interrumpió el tratamiento con interferón hasta la recuperación y a continuación, se reanudó a 50% de la dosis anterior, y se incrementó gradualmente si no se producían eventos adversos graves.
Método de análisis	Hazard Ratio

Resultados	Todos los análisis secundarios de eficacia se analizaron por intención de tratar y para el análisis de seguridad los pacientes fueron evaluados como fueron tratados. La **duración de la remisión** fue significativamente mayor en el grupo de rituximab, con 45% de reducción en el riesgo de progresión o muerte (análisis primario, hazard ratio, 0.55; 95% CI, 0.36 to 0.87; P = 0.01, con ajuste por análisis interino) (Fig. S2B in the Supplementary Appendix). Duración de la remisión: mediana con rituximab 75 meses, mediana con interferón 27 meses. A 4 años, 58% de los pacientes que recibieron rituximab estaban aun en remisión (50 eventos) frente a 29% de aquellos que recibieron interferon alfa (71 eventos). El mismo efecto se vió en el análisis por intención de tratar, con una tasa a 4 años de 57% en el grupo de rituximab frente a 34% en el grupo de interferon alfa (Fig. 3A). La regresión multivariable mostró efectos significativamente diferentes del rituximab, según el regimen de inducción (P = 0.04) (Table S3 in the Supplementary Appendix). La **influencia de la terapia de mantenimiento** con rituximab en la duración de la remisión fue detectada en pacientes que recibieron R-CHOP pero no en quienes recibieron R-FC (Fig. 3B, and Fig. S3A in the Supplementary Appendix). Duración de la remisión en pacientes asignados a R-CHOP: mediana con rituximab no alcanzada, mediana con interferón 23 meses. Hazard ratio 0.40 (IC95% 0.26-0.64 P=0.0001) En la **supervivencia global** no hubo diferencia significativa entre los grupos de mantenimiento: las tasas de supervivencia a 4 años fueron 79% en el grupo de rituximab y 67% en el de interferon (P = 0.13) Mediana con rituximab 82 meses, con interferón no alcanzada aún (Fig. 3C). Sin embargo, hubo modificación significativa del efecto en la terapia de mantenimiento según el regimen de inducción (P = 0.02) (Table S3 in the Supplementary Appendix), con supervivencia a 4 años entre los pacientes que recibieron R-CHOP (87% en el grupo de rituximab vs. 63% en el grupo de interferon alfa; P = 0.005) (Fig. 3D) y entre los pacientes que recibieron R-FC (P = 0.48) Supervivencia global en pacientes asignados a R-CHOP: mediana con rituximab no alcanzada aún, con

	interferón 64 meses. Hazard ratio 0.39 (IC95% 0.19-0.79 P=0.0093) (Fig. S3B in the Supplementary Appendix). Los **efectos tóxicos** durante la fase de mantenimiento fueron más pronunciados en el grupo de interferon alfa, con más pacientes con leucocitopenia, trombocitopenia y fatiga, principalmente de grado 1 y 2, mientras que el rituximab se asoció con más infecciones de grado 1 y 2 (Table 2). La adherencia al tratamiento reflejó estas diferencias observadas. Globalmente, la mediana de la duración de la terapia de mantenimiento fue de 25 meses con rituximab versus 7 meses con interferon alfa. Luego de 1 año, la terapia con interferon alfa había sido detenida en 49% de los pacientes mientras estaban en remisión, mientras que después de 4 años una detención prematura del tratamiento de mantenimiento con rituximab se había producido en sólo el 28% de los pacientes.

Pregunta 15. ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto?

Figura 15. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. Ensayos clínicos aleatorizados pregunta 7 linfoma del manto.



Características de los estudios incluidos

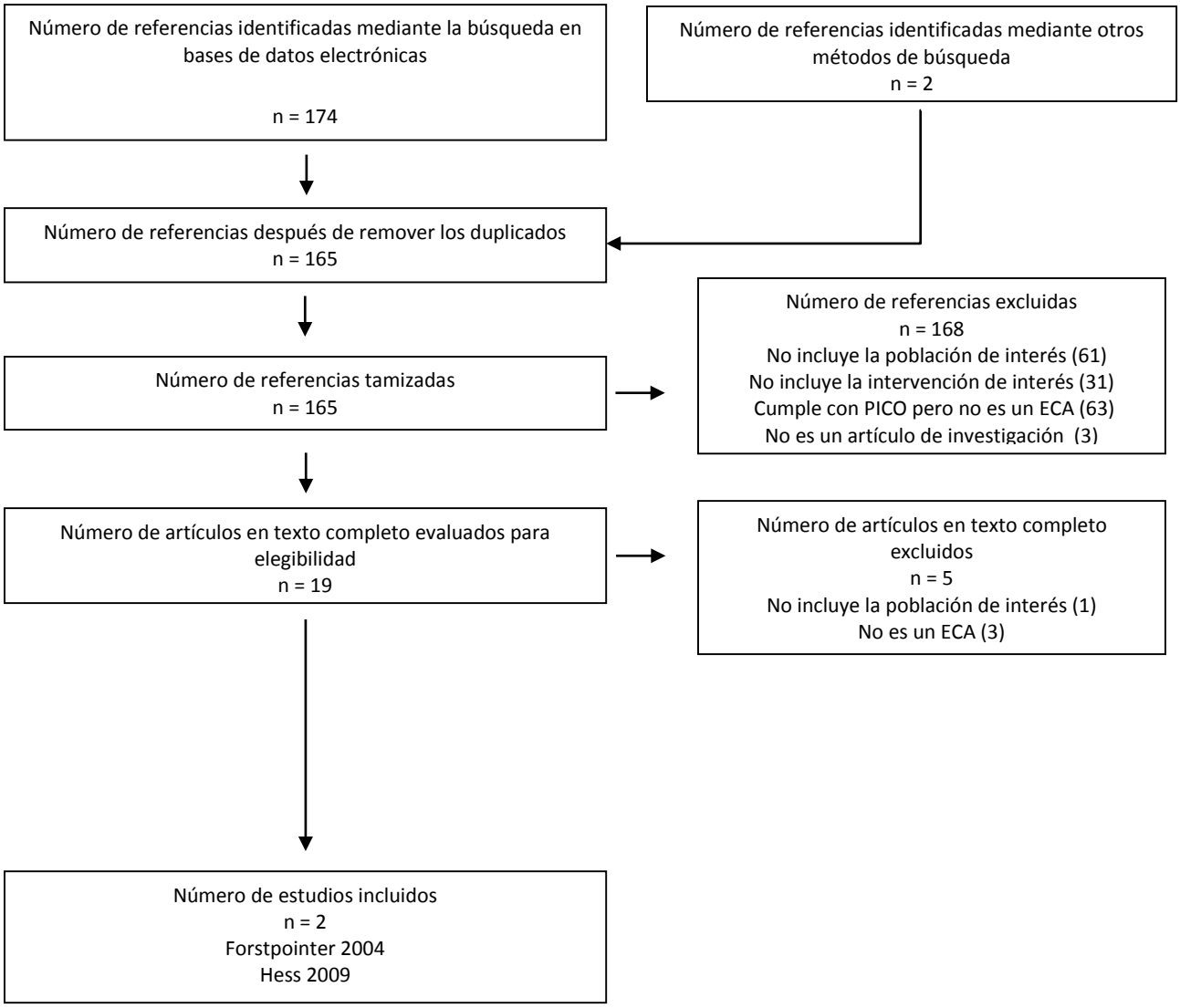
Referencia	Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, Metzner B, Truemper L, Reiser M, Steinhauer H, Boiron JM, Boogaerts MA, Aldaoud A, Silingardi V, Kluin-Nelemans HC, Hasford J, Parwaresch R, Unterhalt M, Hiddemann W. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood. 2005 Apr 1;105(7):2677-84.
Nivel de evidencia	Alta
Tipo de diseño	Ensayo clínico aleatorizado etiqueta abierta fase III
Criterios de inclusión/ exclusión	**Criterios de inclusión:** - Paciente entre los 18 y 65 años sin tratamiento previo - Linfoma folicular Ann Harbor III o IV , o LCM o linfoma linfoplamocítico (OMS) **Criterios de exclusión:** - Pcientes con enfermedad estadío I o II - Pacintes en mal estado general (Eastern Cooperative Oncology Group Estadío >2) - Pacientes con lesión hepática, cardiaca o renal seria - Embarazadas o en lactancia
Población	122 pacientes con linfoma de células del manto en estadio III o IV (Ann Arbor según clasificación WHO), con CR o PR a la inducción con terapia de citoreducción (CHOP, RCHOP, otras). Edad mediana 55.6 (35-65), 74% masculino. 81% con estadio IV. 62 pacientes en el grupo de intervención y 60 en el grupo de comparación.
Tiempo seguimiento	Muestran resultados de supervivencia a 3 años, aunque por los gráficos parece que fueron 5 años de seguimiento.
Intervenciones	4 ciclos de quimio (CHOP, R-CHOP u otras), recolección de células progenitoras + irradiación corporal total (TBI 12 Gy), + condicionamiento mieloablativo Dexa BEAM; BCNU dia 2:60 mg/m2 intravenoso; dia 3 melfalan

	20 mg/m2 intravenoso; días 4 a 7:etopósido 75 mg/m2 intravenoso; días 4 a a7: citarabina 2 x 100 mg/m2 intravenoso, dias 4-7; factor estimulante de la colonia de granulocitos[G-FEC] inciado en el día 11 y consolidación con ASCT.
Comparación	6 ciclos de quimio (CHOP, R-CHOP u otras) y posteriormente mantenimiento con INFα (una dosis inicial de 6 x 106 U por vía subcutánea 3 veces a la semana hasta la progresión del linfoma)
Método de análisis	Diferencia de proporciones y diferencia de medianas.
Resultados	En los pacientes que recibieron ASCT, la mediana de la **supervivencia libre de progresión** (SLP) fue de 39 meses y la tasa de SLP a 3 años fue 54% (IC95% 39-69%). En el brazo INFα, la mediana de la SLP fue 17 meses y la tasa de SLP fue 25% (12% to 37%) después de 3 años (P= .0108). En el análisis por intención de tratar de todos los pacientes aleatorizados, la mediana de TFT (**tiempo de falla al tratamiento**) fue de 29 meses en el brazo de ASCT (n=114) comparado con 15 meses en el brazo de INF (n=116); P= .0023). Se analizó la **supervivencia libre de progresión** según la terapia de inducción. Los pacientes que recibieron CHOP (n= 74) y luego ASCT (n=39) tuvieron una supervivencia mediana de 46 meses y una tasa de 62% a 3 años (44% to 79%) comparado con uma mediana de superviencia de 23 meses y una PFS a 3 años de 27% (11% to 43%) en los pacientes que recibieron INF (n=35; P= .019). En los pacientes que fueron tratados con R-CHOP (n=32), la diferencia detectada entre ASCT (PFS a 2 años 51%; 21% to 82%; mediana aún no alcanzada) e INF (PFS a 2 años 44%; 8% to 79%; mediana de SLP 17 meses) fue mucho más pequeña (P= .73; mediana del tiempo de seguimiento 12 meses). Se investigó la SLP según la respuesta a la quimioterapia de inducción. Quienes recibieron el trasplante en RC (n=22) tuvieron una mediana de SLP de 46 meses y una SLP a 3 años de 71% (48% a 93%) en comparación con 24 meses y 19% (0% to 38%) en el grupo de INF (n=17), respectivamente (P= .0019). En pacientes que recibieron ASCT en PR (n=40), la mediana de SLP fue de 33 meses y la SLP a 3 años fue de 45% (26% a 64%) en comparación a 15 meses

	y 29% (13% a 45%), respectivamente, en pacientes de mantenimiento con INF (n=43; P= .122) Después de una mediana de seguimiento de 34 meses, 32 pacientes han fallecido (26%; 13 pacientes en el grupo de trasplante y 19 en el brazo de INF). La **probabilidad de supervivencia** después de la consolidación con radioquimioterapia mieloablativa y ASCT fue de 86% (76% a 95%) a los 2 años comparado con 82% (71% a 92%) en el grupo de IFN. La supervivencia estimada a 3 años fue 83% (73% a 93%) después del ASCT y 77% (65% a 88%) en el grupo de INF, respectivamente (P= .18; medianas no alcanzadas aun). El análisis por intención de tratar de todos los pacientes aleatorizados resultó en una **supervivencia global** a 3 años de 76% (66% a 85%; mediana no alcanzada aún) en el grupo de trasplante (n=114) comparada con 68% (58% a 78%; mediana 56 meses) en el grupo de INF (n=116; P= .16). No hubo diferencias significativas en la SG entre los pacientes que recibieron el trasplante en RC y en RP. La SG a 3 años para pacientes que recibieron trasplante en RC fue 94% (84% a 100%) comparado con 77% (63% a 91%) en pacientes que recibieron el trasplante en RP (P= .52). La **toxicidad** aguda tanto hematológica como no hematológica fue significativamente mayor en el grupo de trasplante (grado III/IV): mucositis 33%, infecciones 23%, de higado 8%, anemia 45%, leucocitopenia 95%, granulocitopenia 84% y trombocitopenia 91%.

Pregunta 16. ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?

Figura 16. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. Ensayos clínicos aleatorizados pregunta 8 linfoma del manto.



Características de los estudios incluidos

Forstpointner 2013.

Autor: Cepeda M
Fecha: 01/08/2014
Pregunta: Puede la combinación R-FCM vs. FCM ser usada en pacientes con linfoma de células del manto y en primera recaída?
Referencia: Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2004;104(10):3064-71.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	**Diseño de estudios**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**"Indirectness"**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**R-FCM**	**FCM**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**		
Tiempo de supervivencia global (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: Descrito) [7]												
1	ensayo clínico	no serio	no serio	serio [1]	no serio	ninguno	24 Mediana: No estimable	24 Mediana: 11 meses [p=0.0042]	no estimable	**0 mayor** (0 mayor que 0 mayor)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Tasa de remisión completa (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: Eliminación de todas las manifestaciones de linfoma por al menos 4 semanas, incluyendo la médula ósea) [7]												
1	ensayo clínico	no serio	no serio	serio [1]	muy serio [2]	ninguno	7/24 (29.2%)	0/24 (0.0%)	no estimable	no estimable	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Tiempo de supervivencia libre de progresión de la enfermedad (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: Descrito) [7]												
1	ensayo clínico	no serio	no serio	serio [1]	muy serio [2]	ninguno	24 Mediana: 8 meses[9]	24 Mediana: 4 meses [p=0.3887][9]	no estimable	**0 mayor** (0 mayor que 0 mayor)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Progresión de la enfermedad (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: Aparición de nuevas manifestaciones nodales o extranodales ó ampliación de manifestaciones preesxistentes de linfoma por más del 25 %.) [7]												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	**Diseño de estudios**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**"Indirectness"**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**R-FCM**	**FCM**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**	**Calidad**	**Importancia**
1	ensayo clínico	no serio	no serio	serio [1]	muy serio [2]	ninguno	7/24 (29.2 %)	10/24 (41.7 %)	**RR 0.7** (0.3 hasta 1.5) [4]	125 menos por 1000 (desde 208 más a 292 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Eventos adversos (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: De acuerdo a NCIC-CTC) [7]												
1	ensayo clínico	no serio	no serio	muy serio [3]	serio [2 5]	ninguno	66[8]	62[8]	no estimable	**0 mayor** (0 mayor que 0 mayor)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Tasa de remisión parcial (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: Reducción de las manifestaciones de la enfermedad en al menos 50 % por más de 4 semanas) [7]												
1	ensayo clínico	no serio	no serio	serio [1]	muy serio [2]	ninguno	7/24 (29.2 %)	11/24 (45.8 %)	**RR 0.6** (0.3 hasta 1.4) [4]	183 menos por 1000 (desde 183 más a 321 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de remisión parcial o completa (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: Descrito) [7]												
1	ensayo clínico	no serio	no serio	serio [1]	muy serio [2]	ninguno	14/24 (58.3 %)	11/24 (45.8 %)	**RR 1.3** (0.7 hasta 2.2) [4]	138 más por 1000 (desde 138 menos hasta 550 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Muerte (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: Descrito) [7]												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	**Diseño de estudios**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**"Indirectness"**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**R-FCM**	**FCM**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**	**Calidad**	**Importancia**
1	ensayo clínico	no serio	no serio	serio [1]	muy serio [2]	ninguno	0/24 (0.0%)	13/24 (54.2%)	**RR 1.3** (0.7 hasta 2.2) [4]	163 más por 1000 (desde 163 menos hasta 650 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de remisión global (parcial o completa) - Pacientes con menos de dos terapias previas (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: Descrito) [7]												
1	ensayo clínico	no serio	no serio	muy serio [3]	muy serio [2]	ninguno	54/66 (81.8%)	44/62 (71.0%)	**RR 1.15** (0.95 hasta 1.4)	106 más por 1000 (desde 35 menos hasta 284 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de remisión global (parcial o completa) - Pacientes con refractariedad a la terapia previa (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: Descrito) [7]												
1	ensayo clínico	no serio	no serio	muy serio [3]	muy serio	ninguno	41/66 (62.1%)	12/62 (19.4%)	**RR 3.2** (1.9 hasta 5.2)	426 más por 1000 (desde 174 más que 813 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de remisión global (parcial o completa) - Pacientes con dos o más terapias previas (seguimiento: rango 1-43 meses; evaluado con: Descrito) [7]												
1	ensayo clínico	no serio	no serio	muy serio [3]	muy serio	ninguno	49/66 (74.2%)	25/62 (40.3%)	**RR 1.8** (1.3 hasta 2.5)	323 más por 1000 (desde 121 más	⊕◯◯◯ MUY BAJA	

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	**Diseño de estudios**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**"Indirectness"**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**R-FCM**	**FCM**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**		
										que 605 más)		

RR: Riesgo relative HR: Hazard ratio

1. El estudio fue diseñado para población con linfoma folicular o linfoma de células del manto
2. Diferencia no significativa
3. No se reportan específicamente para pacientes con linfoma de células del manto
4. Medida de asociación e intervalo de confianza estimados por autor del perfil GRADE
5. Sólo fue significativa la diferencia en ocurrencia de linfocitopenia [p=0.006]
6. Desenlace intermedio
7. Mediana de seguimiento: 18 meses. La respuesta a la terapia se evaluó después de los dos primeros ciclos de cada grupo y 4 semanas después de completar el cuarto ciclo. El seguimiento posterior se hizo en intervalos de 3 meses.

Hess 2009.

Autor: Cepeda M
Fecha: 01/08/2014
Pregunta: Debe usarse el Temsirolimus (175/75mg) vs. Terapia de elección del investigador usarse en pacientes con linfoma refractario de células del manto y en primera recaída?
Referencia: Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study hasta evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(23):3822-9.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	**Diseño de estudios**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**"Indirectness"**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Temsirolimus (175/75 mg)**	**Terapia de elección del investigador**	**Relativo (97.5 % CI)**	**Absoluto (97.5 % CI)**		
Tiempo de supervivencia libre de progresión de la enfermedad (seguimiento: rango 4 meses; evaluado con: Valorado por comité independiente) [4]												
1	ensayo clínico	muy serio [1]	no serio	no serio	no serio	ninguno	54 Mediana 4.8meses (IC97.5 % 3.1-8.1)	54 Mediana 1.9meses (IC97.5 % 1.6-2.5)	no estimable	**0 mayor** (0 mayor que 0 mayor)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	**Diseño de estudios**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**"Indirectness"**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Temsirolimus (175/75 mg)**	**Terapia de elección del investigador**	**Relativo (97.5 % CI)**	**Absoluto (97.5 % CI)**	**Calidad**	**Importancia**
Tiempo de supervivencia global (seguimiento: rango 4 meses; evaluado con: Valorado por comité independiente) [4]												
1	ensayo clínico	muy serio [1]	no serio	no serio	muy serio [2]	ninguno	54 [7] Mediana 11.1meses (IC97.5 % 8.2-18.0)	54 [7] Mediana 9.5meses (IC97.5 % 5.3-15.1)	no estimable	**0 mayor** (0 mayor que 0 mayor)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta completa del tumor (seguimiento: rango 4 meses; evaluado con: Valorado por comité independiente, criterios de Modified Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma) [4]												
1	ensayo clínico	muy serio [1]	no serio	no serio	muy serio [2]	ninguno	1/54 (1.9%)	1/54 (1.9%)	no estimable	no estimable	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: rango 4 meses; evaluado con: Valorado por comité independiente) [4]												
1	ensayo clínico	muy serio [1]	no serio	no serio	muy serio [2 3]	ninguno	ND/54	ND/53	no estimable	no estimable	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Duración de la respuesta (seguimiento: rango 4 meses; evaluado con: Valorado por comité independiente, criterios de Modified Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma) [4]												
1	ensayo clínico	muy serio [1]	no serio	no serio	muy serio [2]	ninguno	54 Mediana 7.1meses (IC97.5 % 4.1-NA)	54 Mediana 0meses (IC97.5 % NA)	no estimable	**0 mayor** (0 mayor que 0 mayor)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	NO IMPORTANTE
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (seguimiento: rango 4 meses; evaluado con: Valorado por comité independiente) [4]												
1	ensayo clínico	muy serio [1]	no serio	no serio	no serio	ninguno	ND/54	ND/54	**HR 0.44** (0.25 hasta 0.78)	0 menor por 1000 (desde 0	⊕⊕◯◯ BAJA	

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	**Diseño de estudios**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**"Indirectness"**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Temsirolimus (175/75 mg)**	**Terapia de elección del investigador**	**Relativo (97.5 % CI)**	**Absoluto (97.5 % CI)**	**Calidad**	**Importancia**
										menos hasta 0 menor)		
Tasa de supervivencia global (seguimiento: rango 4 meses; evaluado con: Valorado por comité independiente) [4]												
1	ensayo clínico	muy serio [1]	no serio	no serio	muy serio [2]	ninguno	ND/54	ND/54	**HR 0.77** (0.46 hasta 1.28)	0 menor por 1000 (desde 0 menos hasta 0 menor)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de respuesta objetiva del tumor (parcial ó completa) (seguimiento: rango 4 meses; evaluado con: Valorado por comité independiente) [4]												
1	ensayo clínico	muy serio [1]	no serio	no serio	serio [5]	ninguno	12/54 (22.2%)	1/54 (1.9%)	**RR 12** (1.6 hasta 89.1) [6]	204 más por 1000 (desde 11 más que 1631 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	

✓ RR: Riesgo relativo HR: Hazard ratio

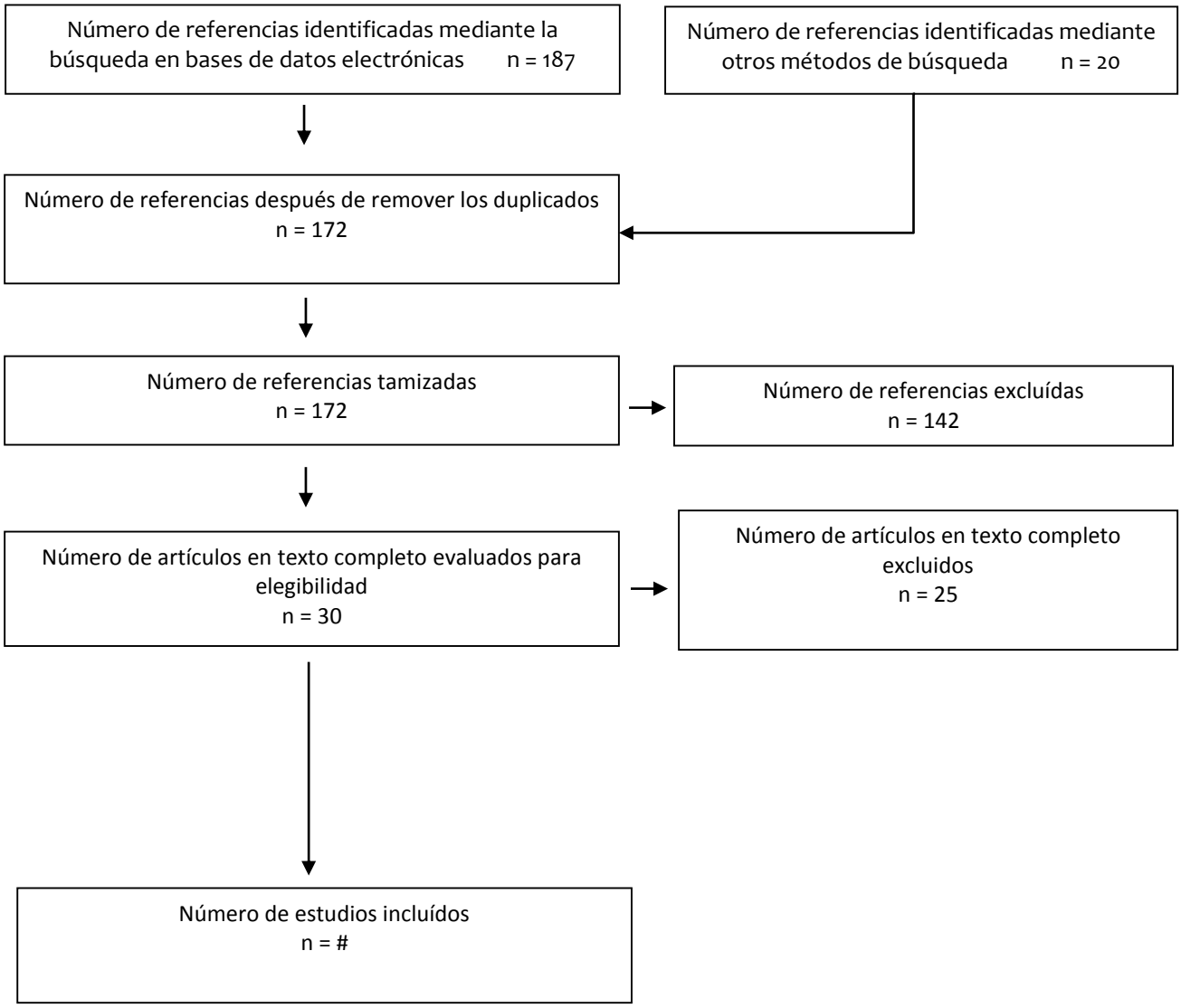
1. Estudio de aceptable calidad (SIGN) por fallas en reporte de la aleatorización, diferencias en las características de línea de base, asignación no enmascarada del tratamiento de control y análisis de desenlaces principales hecho en subgrupos de tratamiento.
2. Diferencia no significativa
3. Trombocitopenia, astenia y diarrea fue significativamente superior en pacientes que recibieron tensirólimus que en el grupo de tratamiento de elección del investigador ($p \leq 0.041$). Sólo la leucopenia fue significativamente más frecuente en el grupo de tratamiento de elección por el investigador ($p \leq 0.036$). La trombocitopenia fue más frecuente en el grupo Tensirolimus 175/75 que en el grupo de tratamiento de elección ($p=0.020$), mientras la leucopenia grado 3 o 4 fue más frecuente en el grupo de tratamiento de elección ($p \leq 0.014$)
4. Los desenlaces fueron evaluados por un comité independiente de monitoreo de datos para evaluar la conducción del estudio y la seguridad del mismo cada 6 meses. Una valoración completa de la enfermedad y tomografía computarizada del cuello, el tórax, el abdomen y la pelvis se hizo cada 8 semanas en el año uno, cada 12 semanas en el año 2 y cada 6 meses hasta que se presentara progresión de la enfermedad o inicio de una nueva terapia antineoplásica.
5. Diferencia significativa pero intervalo de confianza muy amplio

6. Estimado por autor del perfil, IC95 %
7. Para la construcción del perfil se usó la gráfica del panel A, ya que corresponde al análisis planeado por protocolo.

10.9. Anexo 9 Flujogramas de selección y tablas de evidencia Linfoma Hodgkin

Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable?

Figura 17. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Características de los estudios incluidos en el capítulo estadío temprano favorable

Referencia		Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, Monsef I, Specht L, Engert A. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD007110. DOI: 10.1002/14651858.CD007110.pub2.
Fecha de diligenciamiento		**15-Dec-14**
Tipo de diseño		Revisión sistemática y meta-análisis
Objetivo		Analizar la eficacia de quimioterapia sola comparada con quimioterapia más radioterapia en pacientes con LH temprano favorable y desfavorable.
PICO	**Población**	Pacientes LH temprano favorable y desfavorable (CS I y CS II)
	Intervención	Quimioterapia (uno o múltiples agentes, independiente de la dosis, número de cicloso tiempo de intervención).
	Comparación	Quimioterapia más radioterapia (independiente de sodis, campos utlizados y tiempo de intervención).
	Desenlance primario	Supervivencia global (OS): tiempo de ingreso al ensayo clínico hasta la muerte como resultado de cualquier causa.
	Desenlace secundario	Supervivencia libre de progresión (PFS), tasa de respuesta global y completa (definidos de acuerdo a la publicación), y eventos adversos.
Fecha límite de búsqueda		enero 1977-noviembre 2010
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Tipo de publicaciones incluidas		Experimentos clínicos. Excluyeron estudios cuasiexperimentales y los que tenían menos de 10 sujetos por brazo.
Criterios de inclusión y exclusión		Inclusión: Hombres y mujeres con diagnóstico nuevo confirmado por histología, sin tratamiento previo, de LH estadio temprano (CS I y II). Si más de 20 % de los pacientes tenía estadios avanzados, el estudio era excluido. Se excluyeron estudios donde la quimioterapia no era idéntica en ambos brazos.
Medición de calidad de la evidencia		Escala de riesgo de sesgo de Cochrane
Metodología GRADE		Sí
Resultados		**QMT + RT vs. QMT** OS: HR 0,40 IC 95 % 0,27-0,61; I^2= 0 % (No hubo diferencias en el tipo de quimioterapia, p=0,14; o estadio de la enfermedad, p=0,31). OS todos los pacientes con estadio temprano favorable (EORTC-GELA H9-F): HR 0,27 IC 95 % 0,04-1,74. OS 1/3 a 1/2 de los pacientes con estadio temprano favorable (GATLA 9-H-77; MSKCC 90-44): HR 0,57 IC 95 % 0,28-1,15; I^2= 14 % OS QMT ABVD (México B2H031; MSKCC 90-44): HR 0,30 IC 95 % 0,18-0,50; I^2= 0 %. Control del tumor (PFS): HR 0,41 IC 95 % 0,25-0,66; I^2= 68 %. PFS todos los pacientes con estadio temprano favorable (EORTC-GELA H9-F): HR 0,27 IC 95 % 0,17-0,43. PFS 1/3 a 1/2 de los pacientes con estadio temprano favorable (GATLA 9-H-77; MSKCC 90-44): HR 0,61 IC 95 % 0,41-0,90; I^2= 0 % Control del tumor (PFS) QMT ABVD (México B2H031; MSKCC 90-44): HR 0,47 IC 95

	% 0,16-1,35; I2= 79 %. CR: RR 1,07 IC 95 % 0,98-1,17; I^2= 57 % CR QMT ABVD (México B2H031; MSKCC 90-44): RR 1,02 IC 95 % 0,95-1,09; I^2= 0 %. Eventos adversos ABVD + RT vs. ABVD ABVD: México B2H031, n=99; MSKCC 90-44, n=76 ABVD + RT: México B2H031, n=102; MSKCC 90-44, n=76 Ocurrencia de neoplasias secundarias: - México B2H031: 2 (MDS)vs. 2 pacientes (linfoma) - MSKCC 90-44: 5 (3 previo RT, 2 post RT) vs. 2 pacientes Fibrosis pulmonar: - México B2H031: 0 casos - MSKCC 90-44: 18 vs 15 pacientes Leucopenia/Neutropenia gIII/IV, México B2H031: 24 (22 %) vs. 7 (7 %) Trombocitopenia gI/II, México B2H031: 5 (4 %) vs. 2 (2 %) Alopecia gIII/IV, México B2H031: 8 (8 %) vs. 13 (13 %) Náusea y vómito gI/II, México B2H031: 63 (61 %) vs. 46 (46 %)
Conclusiones consistentes con evidencia	Sí
Comentarios	

Referencia	Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010 Aug 12;363(7):640-52.
Objetivo	Comparar cuatro ciclos de quimioterapia ABVD con dos ciclos de ABVD, 30 Gy de radioterapia contra 20 Gy.
Tipo de diseño	Experimento clínico factorial 2x2 de no inferioridad
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Diagnóstico nuevo de LH en estadio clínico I o II, confirmado por histología, sin factores de riesgo. Edad 16-75 años Sin tratamiento previo contra LH Libres de enfermedad concurrente Exclusión: Evaluación incompleta del estadio Enfermedades concurrentes que contraindiquen terapia de acuerdo al protocolo LH considerado como "linfoma compuesto" Pretratamiento con quimioterapia o radioterapia Enfermedad maligna en los últimos 5 años Embarazo o lactancia Crecimiento ósea Circunstancias que lleven a problemas en el seguimiento

Intervenciones	Grupo 1: ABVD cuatro ciclos seguido de 30Gy de radioterapia Grupo 2: ABVD cuatro ciclos seguido de 20 Gy de radioterapia Grupo 3: ABVD dos ciclos seguido de 30Gy de radioterapia Grupo 4: ABVD dos ciclos seguido de 20 Gy de radioterapia Los grupos 1 y 2, y 3 y 4, se unificaron para la comparación de regimen de ABVD (n=1160) Los grupos 1 y 3, y 2 y 4, se unificaron para la comparación de dosis de radioterapia (n=1163)
Población	N=1190 (análisis por intención de tratar) ABVDx4+Gy30: n=298 ABVDx4+Gy20: n=298 ABVDx2+Gy30: n=295 ABVDx2+Gy20: n=299 Edad: 38,8 SD ± 14,3 Sexo F: 39,1 % Estadio Ann Arbor: - IA: 30,3 - IB: 2,0 % - IIA: 62 % - IIB: 5,5 % Enfermedad infradiafragmática: 8,2 % Tipo histológico: - Celularidad mixta: 40,3 % - Esclerosis nodular: 38,9 % - Clásico rico en linfocitos: 9,1 %
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento de 7,5 años
Resultados	Eventos adversos: Toxicidad grado III/IV, ABVDx4 vs. ABVDx2: 51,7 % vs. 33,2 %; p<0,001 - Anemia: 1,2 vs. 0,2 % - Trombocitopenia: 0,5 vs. 0 % - Leucopenia: 23,5 vs 14,9 % - Náusea y vómito: 13,4 vs. 8,7 % - Mucositis: 1,2 vs. 0,3 % - Alopecia: 28,1 vs. 15,2 % - Infección: 5,1 vs. 1,7 % - Dolor: 1,5 vs. 2,4 % - Desorden del SNC: 2,0 vs 1,2 % - Desorden del tracto respiratorio: 2,0 vs. 0,3 % - Desorden tracto GI o disfagia: 1,9 vs. 1,0 % Mortalidad relacionada con el tratamiento, ABVDx4 vs. ABVDx2: 6 vs. 1 pacientes Neoplasia secundaria: - ABVDx4 vs. ABVDx2: 4,5 vs. 4,7 %; p=0,89 - 30Gy vs. 20Gy: 5,4 vs. 4,1 %; p=0,34 Toxicidad severa grado III/IV, 30Gy vs. 20Gy: 8,7 % vs. 2,9 %; p<0,001 - Náusea y vómito: 0,6 vs. 1,1 % - Mucositis: 3,4 vs. 0,7 % - Alopecia: 1,1 vs. 0,5 % - Infección: 0,2 vs. 0 % - Dolor: 0,6 vs. 0,2 %

	- Desorden del SNC: 0,4 vs. 0 % - Desorden del tracto respiratorio: 0,4 vs. 0 % - Desorden tracto GI o disfagia: 5,7 vs. 2,9 % Tasa de remisión completa: - ABVDx4 vs. ABVDx2: 96,5 vs. 96,8 % - 30Gy vs. 20Gy: 99,0 vs. 97,4 % Tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento a 5 años: - ABVDx4 vs. ABVDx2: 93,0 vs. 91,1 %; HR 1,17 IC 95 % 0,82 - 1,67; Dif. -1,9 IC 95 % -5,2 - 1,4 - 30Gy vs. 20Gy: 93,4 vs. 92,9 %; HR 1,00 IC 95 % 0,68 - 1,47; Dif. -0,5 IC 95 % -3,6 - 2,6 Supervivencia global: - ABVDx4 vs. ABVDx2: HR 1,02 IC 95 % 0,61 - 1,72 - 30Gy vs. 20Gy: HR 0,86 IC 95 % 0,49 - 1,53 Supervivencia libre de progresión: - ABVDx4 vs. ABVDx2: HR 1,22 IC 95 % 0,85 - 1,77 - 30Gy vs. 20Gy: HR 1,01 IC 95 % 0,68 - 1,48
Observaciones	Margen de no inferioridad de 7 %. No se observaron diferencias significativas en las tasas de remisión, progresión o recaída entre los grupos.

Esquema de tratamiento efectivo para pacientes linfoma Hodgkin estadio temprano favorable. Quimioterapia ABVD más radioterapia comparado con Quimioterapia ABVD.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Evaluación de la calidad		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia Indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Quimioterapia ABVD más radioterapia**	**Quimioterapia ABVD**	**Relativo (IC95%)**	**Absoluto (IC95%**		
Supervivencia global (seguimiento: mediana 5 años; evaluado con: Tiempo de ingreso al ensayo clínico hasta la muerte como resultado de cualquier causa)												
5	Ensayos clínicos	Riesgo de sesgo no serio [1]	Inconsistencia No seria	Evidencia indirecta no seria [2]	no serio	ninguna	30/780 (3.8%)	3%	**HR 0.4** (0.27 to 0.41)	18 menos por 1000 (de 18 menos a 22 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								15%		87 menos por 1000 (de 86 menos a 107 menos)		
Control tumoral (follow up: median 5 years)												
4	Ensayos clínicos	Riesgo de sesgo no serio	Inconsistencia seria [4]	Evidencia indirecta no seria	No serio	ninguna	0/761 (0.0%)	10%	**HR 0.41** (0.25 to 0.66)	58 menos por 1000 (de 33 menos a 74 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
								30%		164 fewer per 1000 (from 90 fewer to 215 fewer)		
Tasa de respuesta completa (assessed with: Definida de acuerdo a la publicación)												
4	Ensayos clínicos	Riesgo de sesgo no serio	Inconsistencia no seria [5]	Evidencia indirecta no seria	No serio	Ninguna	296/325 (91.1%)	96%	**RR 1.07** (0.98 to 1.17)	67 mas por 1000 (de19 menos a 163 mas)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								65%		46 mas por 1000 (de 13 menos a 110 mas)		

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Evaluación de la calidad		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia Indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Quimioterapia ABVD más radioterapia**	**Quimioterapia ABVD**	**Relativo (IC95%)**	**Absoluto (IC95%**		
Eventos adversos agudos												
2	Ensayos clínicos						0/0	Ver comentario	no agrupado	Ver comentario		CRITICA
Toxicidad a largo plazo – no informada												
-	-	-	-	-	-	-	-	Ver comentario	No estimable	Ver comentario	-	CRITICA
Neoplasias secundarias												
0							0/0	Ver comentario	No agrupado	Ver comentario		CRITICA
								-		no agrupado		

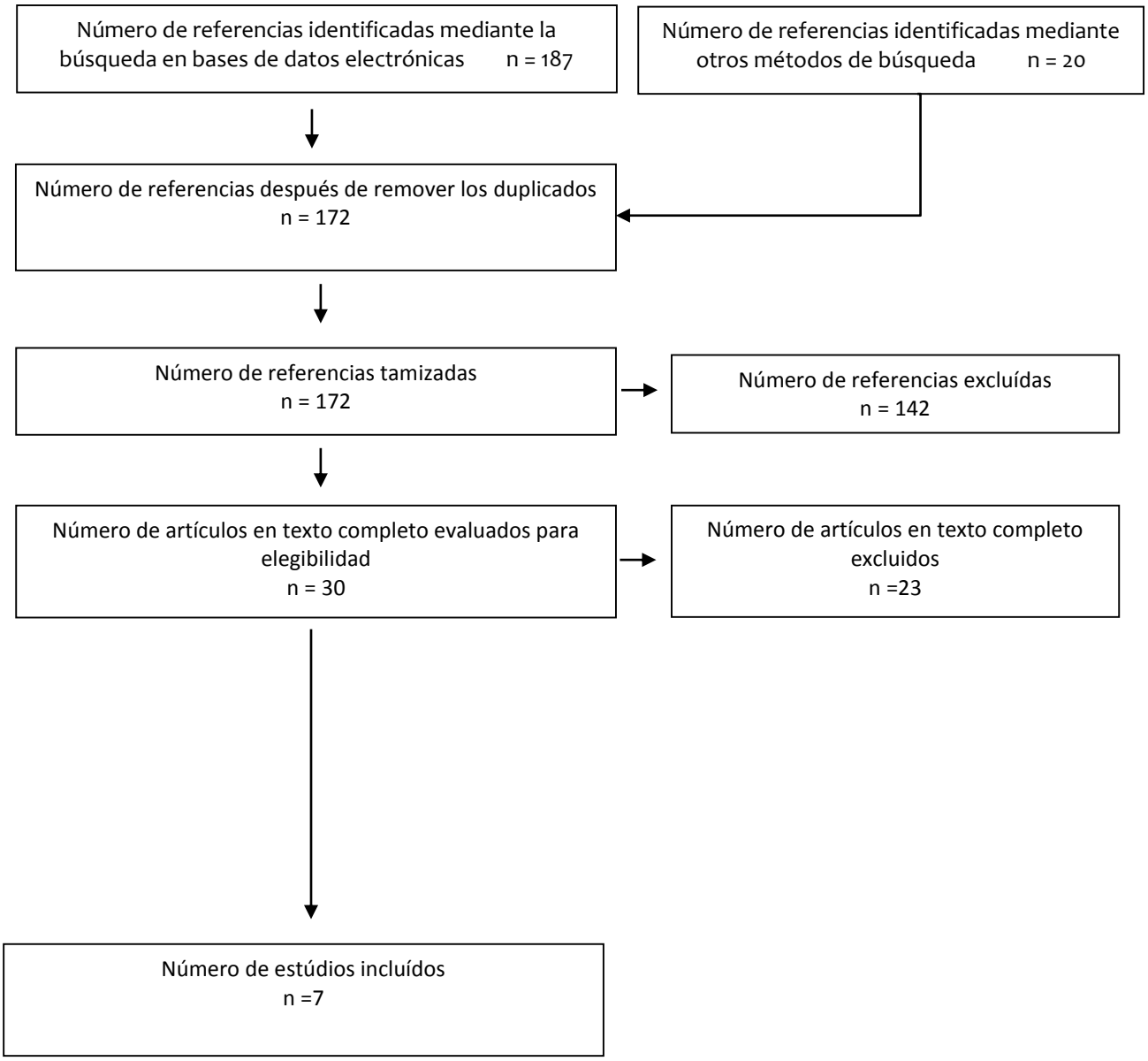
DM – diferencia de medias RR – riesgo relativo

1. No se encontraron cambios en el estimador de acuerdo a ocultamiento de la asignación o análisis por intención de tratar. Al suprimir el estudio más grande hubo un cambio del estimador hacia la no diferencia; aún así fue estadísticamente significativo.
2. Resultado global quimioterapia más radioterapia más quimioterapia.
3. El riesgo de la población con bajo riesgo fue tomado del estudio con menores tasas de control tumoral a 5 años EORTC-GELA H9-F. El riesgo de la población con alto riesgo es aproximadamente el del estudio GATLA9-H-77.
4. Inconsistencia en las definiciones de control tumoral entre los estudios. I2: 68 %.
5. I2: 57 %. Sin embargo, el estimador fue más preciso para los dos estudios con quimioterapia ABVD posiblemente por mayor heterogeneidad (I2: 0 %).
6. La tasa de remisión completa para la población de bajo riesgo se obtiene de la más alta dentro de los estudios incluidos (MSKCC 90-44). La más alta, para la población de alto riesgo se obtiene, de la más baja dentro de los estudios incluidos (CALGB 7751, esquema CVPP).

Tomado de: Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, Monsef I, Specht L, Engert A. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD007110. DOI: 10.1002/14651858.CD007110.pub2. Incluye: Mexico B2H031, CALGB 7751, EORTC-GELA H9-F, GATLA 9-H-77, MSKCC #99-44

Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado?

Figura 18. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Características de los estudios incluidos

Referencia		Bauer K, Skoetz N, Monsef 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 Aug 10;(8):CD007941. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub2.
Fecha de diligenciamiento		**2-Dec-14**
Tipo de diseño		Revisión sistemática y meta-análisis
Objetivo		Proveer una respuesta basada en la evidencia sobre las ventajas y desventajas de la quimioterapia que incluya escalamiento de BEACOPP comparado con ABVD en el tratamiento de LH temprano desfavorable o avanzado.
PICO	**Población**	Pacientes LH temprano desfavorable o de estadio avanzado.
	Intervención	Dos ciclos de escalamiento con BEACOPP.
	Comparación	Regímenes con al menos 4 ciclos de ABVD con o sin radioterapia.
	Desenlance primario	Supervivencia global (OS); supervivencia libre de progresión (PFS).
	Desenlace secundario	Tasa de respuesta completa (CR); desenlaces de control del tumor; eventos adversos (mortalidad relacionada con el tratamiento, toxicidad hematológica grado III/IV OMS; neoplasias secundarias, infertilidad, toxicidad cardiopulmonar).
Fecha límite de búsqueda		1990 - agosto 2010.
Restricción por idioma - idiomas incluidos		Ninguna restricción de idioma.
Tipo de publicaciones incluidas		Experimentos clínicos.
Criterios de inclusión y exclusión		Inclusión: 1. Hombres y mujeres con diagnóstico confirmado por histología, sin tratamiento previo, de LH temprano desfavorable o de estadio avanzado. 2. Sólo se incluyeron adultos (no se encontraron estudios en niños). 3. Pacientes clasificación Ann Arbor estadio I/II con factores como temprano desfavorable. 4. Pacientes clasificación Ann Arbor estadio III/IV independientemente de sus factores de riesgo como estadios avanzados.
Medición de calidad de la evidencia		Escala de riesgo de Cochrane.
Metodología GRADE		Sí

Resultados	BEACOPP vs. ABVD OS: HR 0,80 IC 95 % 0,59-1,09; I^2= 0 % (No hubo diferencias en los diferentes estadios de la enfermedad, p=0,39). PFS: HR 0,53 IC 95 % 0,44-0,64; I^2= 0 % (No hubo diferencias en los diferentes estadios de la enfermedad, p=0,67). - Número necesario a tratar para beneficio (LH temprano desfavorable): 22 IC 95 % 18-28 - Número necesario a tratar para beneficio (LH estadio avanzado): 7 IC 95 % 6-9 CR: RR 1,11 IC 95 % 1,06-1,16: I^2 = 0 % (a favor de BEACOPP). Mortalidad asociada al tratamiento: RR 5,05 IC 95 % 0,25 - 103,87; n=1 Ocurrencia de SMD o LMA: RR 7,84 IC 95 % 1,04-59,29 Anemia: RR 10,47 IC 95 % 7,06-15,54 Infección: RR 3,67 IC 95 % 2,57-5,24 Leucopeina: RR 2,26 IC 95 % 2,10 - 2,44 Neutropenia: RR 1,57 IC 95 % 1,13-2,19 Trombocitopenia: RR 18.73 IC 12,7-28,82 Alopecia: RR 1,97 IC 95 % 1,77-2,19 Mucositis: RR 6,32 IC 95 % 2,25-17,65 Dolor: RR 4,88 IC 95 % 2,04-11,66 Amenorrea como causa secundaria de infertilidad: 0
Conclusiones consistentes con evidencia	Sí
Comentarios	Los resultados de este estudio son relevantes para pacientes menores de 60 años.

Referencia	Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, Ho A, Dörken B, Rank A, Grosu AL, Wiegel T, Karstens JH, Greil R, Willich N, Schmidberger H, Döhner H, Borchmann P, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Engert A. 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.
Objetivo	Comparar un regímen de cuidado estándar (ABVD) con uno más intensivo que incluye bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y predinosolona (BEACOPP). Determinar la mejor dosis de radiación (30 ó 20 Gy) en esta aproximación con modalidad combinada.
Tipo de diseño	Estudio factorial 2x2 para demostrar la superioridad del regímen BEACOPP sobre ABVD, y probar no inferioridad de 20Gy contra 30Gy.

Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión LH confirmado con histología de cualquier subtipo histológico en estadios clínicos IA, IB o IIA con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: 1. Masa mediastinal voluminosa (≥ 1/3 del diámetro máximo transverso del tórax) 2. Compromiso extranodal 3. VSG ≥ 50mm/h o VSG ≥ 30mm/h en pacientes con síntomas B 4. Tres o más áreas de ganglios linfáticos comprometidas También se incluyeron pacientes en estadio IIB y SVG ≥ 50mm/h o ≥ 30mm/h y síntomas B o tres o más áreas de ganglios linfáticos, sin compromiso extranodal o masa mediastinal voluminosa. Edad: 16-75 años Sin tratamiento previo Libres de enfermedad concurrente Índice de actividad OMS menor de 3 Exclusión: Disfunción cardíaca, pulmonar, hepática o renal Enfermedad maligna previa Estado HIV positivo Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Embarazo o lactancia LH como parte de un linfoma compuesto Requerimientos hematológicos mínimos: Conteo de blancos mayor a 3000/mcL y conteo de plaquetas mayor a 100 000/mcL
Intervenciones	Brazo A: cuatro ciclos de ABVD seguido de radioterapia 30Gy Brazo B: cuatro ciclos de ABVD seguidos de radioterapia 20Gy Brazo C: cuatro ciclos de BEACOPP seguidos de radioterapia 30Gy Brazo D: cuatro ciclos de BEACOPP seguido de radioterapia 20Gy

Población	Brazo A: n=356 Brazo B: n=347 Brazo C: n=341 Brazo D: n=351 Al momento de la aleatorización: Mediana edad: 33 años (rango 16-75 años) Sexo femenino: 51 % Ann Arbor: - Estadio I: 6,1 % (IA: 3,4 %; IB: 2,7 %) - Estadio II: 93,9 % (IIA: 67,5 %; IIB: 26,4 %) Tipo histológico: - Esclerosis nodular: 68,7 % - Celularidad mixta: 19,1 %
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento de supervivencia de 91 meses.

Resultados	Toxicidad OMS grado 3 ó 4, BEACOPP vs. ABVD: 73,8 vs. 51,5 %; p<0,001 Eventos adversos más frecuentes: alopecia y toxicidad hematológica Toxicidad Criterios Instituto Nacional de Cáncer grado 3 ó 4, 30Gy vs. 20Gy: 12,0 vs. 5,7 %; p<0,001 Eventos adversos más frecuentes: disfagia y mucositis No hubo diferencias en la aparición de neoplasias secundarias o mortalidad entre los grupos. ABVDx4 + 30Gy vs. BEOCOPPx4+ 30Gy (Brazo A vs C) Diferencia libre de falla en el tratamiento a 5 años: 1,6 % IC 95 % -3,6 - 6,9 % Supervivencia global a 5 años: 0,3 % IC 95 % -3,2 - 3,8 % Supervivencia libre de progresión a 5 años: 0,7 % IC 95 % -4,3 - 5,8 % ABVDx4 +20Gy vs. BEOCOPPx4 + 20Gy (Brazo B vs D) Diferencia libre de falla en el tratamiento a 5 años: -4,7 % IC 95 % -10,3 - 0,8 % Supervivencia global a 5 años: 1,2 % IC 95 % -2,3 - 4,8 % Supervivencia libre de progresión a 5 años: 4,9 % IC 95 % -0,6 - 10,4 % ABVDx4 + 30Gy vs. ABVDx4 + 20Gy (Brazo A vs B) Diferencia libre de falla en el tratamiento a 5 años: -4,7 % IC 95 % -10,3 - 0,8 %* Supervivencia global a 5 años: -0,7 % IC 95 % -4,1 - 2,8 % Supervivencia libre de progresión a 5 años: -4,7 % IC 95 % -10,1 - 0,8 % BEACOPPx4 + 30Gy vs. BEACOPPx4 + 20Gy (Brazo C vs D) Diferencia libre de falla en el tratamiento a 5 años: **-0,8 % IC 95 % - 5,8 - 4,2 %*** Supervivencia global a 5 años: 1,0 % IC 95 % -2,1 - 4,0 % Supervivencia libre de progresión a 5 años: -0,6 % IC 95 % -5,5 - 4,3 %
Observaciones	Autores encuentran interacción relevante entre los grupos de tratamiento por tal motivo se analizaron por cada brazo. *Margen de no inferioridad: ≥ 7 % límite inferior intervalo de confianza

Referencia	Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Liberati AM, Specchia G, Valagussa P, Rossi A, Zaja F, Pogliani EM, Pregno P, Gotti M, Gallamini A, Rota Scalabrini D, Bonadonna G, Gianni AM; Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med. 2011 Jul 21;365(3):203-12.
Objetivo	Evaluar los desenlaces clínicos de largo plazo después de una terapia inicial con BEACOPP, comparado con ABVD, en pacientes con LH estadio avanzado.
Tipo de diseño	Experimento clínico
Criterios de inclusión y exclusión	Criterios de inclusión Edad: 17-60 años LH sin tratamiento previo en estadio clínico IIB, III o IV con cualquier puntaje pronóstico internacional o en cualquier estadio clínico con un puntaje pronóstico de 3 o más. Exclusión: Enfermedades cardiovasculares o respiratorias relevantes Pacientes positivos para virus de hepatitis B, C o VIH
Intervenciones	ABVD en seis ciclos (si tenían respuesta completa después de cuatro) BEACOPP en ocho ciclos (cuatro ciclos escalados y cuatro estándar). Después de un mes de haber recibido quimioterapia, los pacientes con respuesta completa o buena respuesta parcial (≥80 %) recibieron radiogerapia a sitios nodales del linfoma (25,2 Gy), áreas de enfermedad residual (30,6 Gy) o ambas, con dosis diarias entre 1,5 y 1,8 Gy.
Población	ABVD: n=168 (iniciaron terapia: n=166) BEACOPP: n=163 (iniciaron terapia: n=156)
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 61 meses (máximo 110 meses).

Resultados	Toxicidad Proporción de pacientes que tuvieron al menos un episodio de efectos tóxicos severos, en cualquier ciclo, ABVD vs. BEACOPP: - Hematológico: 43 vs. 81 %; p<0,001 - No hematológico: 7 vs. 19 %, p=0,001 Mortalidad por efectos tóxicos: 1 vs 3 % Tasa de respuesta completa, ABVD vs. BEACOPP: - Fase de quimioterapia: 64 vs. 70 %. - Después de radioterapia: 76 vs 81 % Tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento a 7 años, ABVD vs. BEACOPP: HR 0,46; 73 vs. 85 %, p=0,004 Supervivencia libre de evento a 7 años, ABVD vs. BEACOPP: HR 0,72; 71 vs. 78 %, p=0,15 Supervivencia global a 7 años, ABVD vs. BEACOPP: HR 0,75 IC 95 % 0,39-1,45; 84 vs. 89 %; p=0,39*
Observaciones	* Incluye terapia de rescate

Referencia	Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, Smith P, Qian W, Patrick P, Popova B, Pettitt A, Cunningham D, Pettengell R, Sweetenham J, Linch D, Johnson PW. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. J Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5390-6.
Objetivo	Comparar ABVD y Stanford V en pacientes con LH en estadio avanzado.
Tipo de diseño	Experimento clínico
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: LH avanzado (estadio IB, IIB o III a IV, o IA a IIA con enfermedad localizada extensa) sin tratamiento previo Edad: 18-60 Estadio clínico IIB, III o IV Función hepática y renal normales, y cuadro hemático normal (full blood count), a menos que se le atribuyera a LH. Exclusión: Embarazo y lactancia Historia de neoplasia (excepto por carcinoma basocelular o escamocelular de la piel) Historia conocida de VIH Enfermedad cardiaca o pulmonar preexistente

Intervenciones	Stanford V por 12 semanas ABVD 6 a 8 ciclos G-CSF para mantener la intensidad de tratamiento en caso de reducción de una dosis por toxicidad hematológica o si el tratamiento debía ser retrasado por cuadro hemático inadecuado. Las indicaciones de radioterapia fue similar al inicio del protocolo. - enfermedad inicial con masa, masa nodal inicial mayor o igual a 5cm de diámetro, enfermedad esplénica inicial. Al final, los pacientes con ABVD sólo recibieron radioerapia si no obtenían respuesta completa. La indicación de radioterapia se consultó con un especialista en oncología y radioterapia.
Población	Stanford V: n=259 (248 tratados) ABVD: n=261 (252 tratados) Mediana de edad: 35 años (rango, 18-67) Sexo masculino: 59 % Estadio: - I a II: 253/520 (49 %) - III: 153/520 (29 %) - IV: 114/520 (22 %) Enfermedad con masa: 41 % Histología: - Esclerosis nodular: 87 % - Celularidad mixta: 10 %
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento de 52 meses
Resultados	Toxicidad grado III/IV, ABVD vs. Stanford V: - No pulmonar: 8 vs. 19 % - Pulmonar: 23/261 (10 %) vs. 4/259 (2 %) - Toxicidad grado IV: 2/261 (1 %) vs. 5/259 (2 %) - Muerte relacionada con el tratamiento: 1 vs. 0 Respuesta, ABVD vs. Stanford - Global (completa y parcial): 92 % vs. 91 % - Completa al final de la quimioterapia: 55 % vs. 36 %; p<0,001 - Completa al final del tratamiento: 67 % vs. 57 %; p=0,36 Supervivencia, ABVD vs. Stanford - Libre de progresión a 5 años: HR 1,11 IC 95 % 0,77-1,6; 76 % vs. 74 % - Global a 5 años: HR 0,76 IC 95 % 0,41-1,38: 90 % vs. 92 %.
Observaciones	

Referencia	Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, Gobbi P, Vitolo U, Stelitano C, Pavone V, Merli F, Liberati M, Baldini L, Bordonaro R, Pesce EA, Federico M. 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.
Objetivo	Evaluar la eficacia de los regímenes Stanford V y MEC comparados con ABVD.
Tipo de diseño	Experimento clínico
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: LH confirmado por patología sin tratamiento previo Edad: 15-65 Estadio clínico IIB, III o IV Función cardiaca, pulmonar, hepática y renal normales, a menos que se considerara que estaban relacionadas directamente con LH Exclusión: Embarazo y lactancia Historia de neoplasia VIH positivo Estado de rendimiento ECOG mayor a 3 Linfoma de células grandes, anaplásico,2 CD30+
Intervenciones	ABVD seis ciclos Stanford V por 12 semanas MEC seis ciclos Radioterapia permitida al final de la inducción en sitios de masas residuales o enfermedad con masa previa en pacientes que respondieron al tratamiento.
Población	ABVD: n=122 MEC: n=106 Stanford V: n=107
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento de 86 meses (rango, 7 a 146 meses).
Resultados	Supervivencia global a 10 años: ABVD: 87 % IC 95 % 77 - 92 % Stanford V: 78 % IC 95 % 68 - 85 %; p=0.4 (para los tres grupos) Supervivencia libre de fallas a 10 años: ABVD: 75 % IC 95 % 65 - 82 % Stanford V: 49 % IC 95 % 39 - 58 %; p<0.001 (para los tres grupos) Tasa de progresión libre fallas a 10 años: ABVD: 84 % IC 95 % 75 - 90 % Stanford V: 68 % IC 95 % 58 - 76 %; p<0.001 (para los tres grupos)

	Tasa de remisión completa: ABVD: 89 % Stanford V: 76 % Muerte en remisión completa: ABVD: 19/114 (17 %) Stanford V: 33/95 (30 %) Muerte por cualquier causa: ABVD: 15 (12 %) Stanford V: 21 (18 %) Toxicidad grado III/IV OMS (Reporte Gobbi 2005, mediana seguimiento 61 meses) Hematológica, ABVD vs. Stanford V - Anemia: 0 vs. 15 % - Leucopenia: 11 vs 29 % - Neutropenia: 25 vs 29 % - Trombocitopenia: 0 vs 1 % - Infección: 1 vs. 0 % No hematológica: - Neurológica, sensorial: 2 vs. 7 % - Constipación: 0 vs. 4 % - Náusea y vómito: 5 vs. 4 % - Alopecia: 0 vs. 1 No hubo diferencias en toxicidad tardía.
Observaciones	

Referencia	Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Gospodarowicz M, Advani R, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive andadvanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). J Clin Oncol. 2013 Feb 20;31(6):684-91.
Objetivo	Abordar la pregunta de la superioridad de Stanford V sobre ABVD en LH avanzado.
Tipo de diseño	Experimento clínico
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: LH avanzado (estadio III o IV, o localmente extendido), comprobado por histología, sin tratamiento previo

Intervenciones	Stanford V por 12 semanas ABVD 6 a 8 ciclos Radioterapia administrada a todos los pacientes con: - Adenopatía mediastinal voluminosa que empezó 2 a 3 semanas después de completar la quimioterapia.
Población	Stanford V: n=399 analizados ABVD: n=395 analizados Mediana de edad: 33 años (rango, 16-83)
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 6,4 años
Resultados	Toxicidad (n=835), ABVD vs. Stanford: - Linfopenia grado 3: 42 vs. 78 %; p<0,001 - Leucocitopenia grado 3 o 4: 28 % [grado 3] + 5 % [grado 4] vs. 36 % [grado 3] + 19 % [grado 4]; p<0,001 - Neuropatía sensorial grado 3 y 4: 2 % [grado 3] + 1 % [grado 4] vs. 9 % [grado 3] + 1 % [grado 4]; p<0,001 - Neuropatía motora grado 3 o 4: <1 % [grado 3] + <1 % [grado 4] vs. 5 % [grado 3] + 1 % [grado 4]; p<0,006 No hubo diferencias en la toxicidad pulmonar. Riesgo de segundo cáncer: 15 vs. 19 Respuesta, ABVD vs. Stanford - Completa: 72,7 vs. 68,7 % Supervivencia, ABVD vs. Stanford - Libre de fallas a 5 años: 74 vs 71 %; p=0,32* - Ajustada por modelo de Cox extendido: --- Antes de 2 años: HR 1,22 IC 95 % 0,89 - 1,67 --- Después de 2 años: HR 0,93 IC 95 % 0,51 - 1,70 - Global a 5 años: HR 0,97 IC 95 % 0,65-1,43: 88 % vs. 88 %. Subgrupos: Factores de riesgo IPS 0 a 2 vs. 3 a 7, ABVD vs. Stanford Bajo riesgo (n=512): - Supervivencia libre de falla a 5 años: HR 0,91 IC 95 % 0,62-1,33; 77 vs 78 %; p=0,62 - Supervivencia global a 5 años: HR 0,59 IC 95 % 0,32 - 1,07; 91 vs 93 %; p=0,08 Alto riesgo (n=270) - Supervivencia libre de falla a 5 años: HR 1,6 IC 95 % 1,06-2,47; 67 vs 57 %; p=0,02 - Supervivencia global a 5 años: HR 1,5 IC 95 % 0,86 - 2,56; 84 vs 77 %; p=0,15

Observaciones	* Las curvas de supervivencia libre de fallas se cruzaron a los 5 años con interacción entre tiempo y tratamiento significativa (p=0,02)
Referencia	Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Gospodarowicz M, Cheson BD, Stiff PJ, Advani R, Miller TP, Hoppe RT, Kahl BS, Horning SJ. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. Br J Haematol. 2013 Apr;161(1):76-86.
Objetivo	Analizar características basales, tratamiento recibido, tolerancia incluido análisis de toxicidad y desenlaces de pacientes mayores con LH tratados en el estudio E2496.
Tipo de diseño	Experimento clínico (análisis de subgrupos, pacientes ≥ 60 años)
Criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: LH avanzado (estadio III o IV, o localmente extendido), comprobado por histología, sin tratamiento previo
Intervenciones	Stanford V por 12 semanas ABVD 6 a 8 ciclos Radioterapia administrada a todos los pacientes con: - Adenopatía mediastinal voluminosa que empezó 2 semanas después de completar la quimioterapia.
Población	Stanford V: n=21 ABVD: n=23 Mediana de edad: 65 años (rango, 60-83) Presencia síntomas B: 47 % IPS ≥ 4: 18 %
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento 6,4 años
Resultados	Toxicidad, ABVD vs. Stanford: - Hematológica gIII/IV: 250 vs. 283 eventos - Neuropatía sensorial grado 3 y 4: 12 vs. 0 eventos - Neuropatía motora grado 3 o 4: 8 vs. 14 eventos. Toxicidad pulmonar por bleomicina, ABVD vs. Stanford: 43 vs. 5 %; p=0,04 Dos muertes ocurrieron durante la terapia ABVD Respuesta, ABVD vs. Stanford - Completa: 72,7 vs. 68,7 % Supervivencia, ABVD vs. Stanford - Libre de fallas a 5 años: 53 vs 42 %; p=0,99* - Global a 5 años: 64 vs 51 %; p=0,90*

Observaciones	* Las curvas de supervivencia libre de fallas se cruzan

10.10. Anexo 10. Evaluación de calidad de estudios para selección

Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?

Calificación SIGN de los estudios primarios. Ensayos clínicos controlados

Referencia	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointerven ción	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención a tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación
Lenz 2005	Sí	Si	No	No	Sí	Sí	Sí	Uno en el brazo de CHOP (1.7%) y ninguno en el brazo R-CHOP	Sí	No es claro	2+ Alta
Rummel 2013	Sí	Si	No	No	Sí	Sí	Sí	No se puede saber específicamente para los pacientes con linfoma del manto. En 549 pacientes con todos los tipos de linfoma, hubo 0.36% de abandonos en el grupo B-R y 2.5% en el de R-CHOP.	Sí	No es claro	1+ Aceptable
Kluin-Nelemans 2012	Sí	Si	No	No	Sí	Sí	Sí	18 (6,4%) en el grupo de R-CHOP y 16 (5,7%) en el de R-FC.	Sí	No es claro	2+ Alta

Pregunta 14. ¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?

Calificación SIGN de los estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención a tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación
Forstpointner	Sí	Sí	No	No	Si	Sí	Sí	66 aleatorizados pero reportan datos de 57; son 9 pacientes perdidos (15,8%) pero no aclaran de qué grupo de tratamiento	Sí	Si	No se puede decir	1+ Aceptable
Kluin-Nelemans 2012	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	2 (1,3%) en el grupo de rituximab y 6 (3,7%) en el de interferón alfa.	Sí	Sí	Sí	2+ Alta

Pregunta 15. ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto?

Calificación SIGN de los estudios primarios. Ensayos clínicos controlados

Referencia	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención a tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación
Lenz 2005	Sí	Si	No	No	No	Sí	Sí	En el brazo ASCT se perdieron 8 (12,9%). En el brazo INF se perdió 1 (1,7%).	Sí	No es claro	1+ Aceptable

Pregunta 16. ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?

Calificación SIGN de los estudios primarios. Ensayos clínicos controlados

Referencia	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento de la asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención a tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación
Forstpointner 2013	Sí	Si	No	No	Sí	Sí	Sí	5 pacientes del grupo R-FCM y 4 del grupo FCM fueron excluidos del estudio antes de iniciar el tratamiento. Cuatro pacientes con LCM abandonaron el estudio antes de iniciar el tratamiento, pero no es claro a qué grupo pertenecían.	Sí	No se puede decir	2+ Alta
Hess 2009	Sí	Si	No	No	No	No	Sí	Un paciente asignado al grupo de medicamento a elección del investigador solicitó que no se le iniciará el tratamiento.	Sí	No es claro	1+ Aceptable

Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable?

Calificación SIGN de las revisiones sistemáticas

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
Herbst 2011	Quimioterapia sola vs. Quimioterapia más radioterapia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No se puede decir	Sí	No se puede decir	Sí	2++	1.1 Protocolo publicado previamente. 1.2 Dos evaluadores independientes revisaron títulos y resúmenes, también extrajeron los datos relevantes. 1.3 CENTRAL, MEDLINE, EMBASE. Búsqueda manual de conferencias y de referencias en revisiones tradicionales. 1.4 Sin restricción de idioma; búsqueda de literatura gris. 1.5 Listado de estudios incluidos

														y excluidos. 1.6 Las características fueron descritas en la sección estudios incluidos. 1.7 Calificación individual pero sin puntaje global para cada estudio. 1.8 Los estudios son evaluados con la escala de riesgo de sesgo y los desenlaces con GRADE, sin embargo, no hay una mención global y explícita de la calidad de los estudios en el manuscrito. De acuerdo a la información, son de buena calidad. 1.9 Chi cuadrado e I^2. 1.10 Son menos de 10 artículos. 1.11 Sin conflicto de interés.

Calificación SIGN de los estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Engert 2010 (HD10)	ABVDx 4 vs. ABVDx 2 y Radioterapia 30Gy vs. 20Gy	Sí	Sí	Sí	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	27 pacientes dejaron el estudio antes de recibir radioterapia	Sí	No se puede decir	2+	1.1 Comparar cuatro ciclos de quimioterapia ABVD con dos ciclos de ABVD, 30 Gy de radioterapia contra 20 Gy. 1.2 Menciona aleatorización, no es claro en el método del listado. (Aleatorización 1:1:1:1, estratificación por centro y factores pronóstico - edad, síntomas sistémicos, enfermedad supra o infra diafragmática, albúmina) 1.3 Central telefónica, no hay otra aclaración sobre el ocultamiento. 1.4 No hay mención de cegamiento. Lo más probable es que no lo hubo. 1.5 Autores mencionan que no hay diferencias entre los grupos de

													comparación. Sin embargo hay menos porcentaje de pacientes en estadio IA en el grupo ABVDx2 + 30Gy. Esto también se refleja en el análisis unificado de quimioterapia y radioterapia. 1.6 Improbable que recibieran cointervenciones. 1.7 Los desenlaces son descritos con claridad en el material suplementario. 1.8 ABVDx4+30Gy: 4 %; ABVDx4+20Gy: 2 %; ABVDx2+30Gy: 2 %; ABVDx2+20Gy: 1 %. 1.9 No hubo diferencias entre análisis por protocolo y por intención de tratar.

Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado?

Calificación SIGN de las revisiones sistemáticas

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Extracción	1.3 Búsqueda	1.4 Tipo de publicación	1.5 Listado de incluidos y excluidos	1.6 Características de los estudios	1.7 Calidad científica	1.8 Adecuada evaluación de calidad	1.9 Métodos combinación de resultados	1.10 Sesgo de publicación	1.11 Conflictos de interés	2.1 Evaluación	Observaciones
Bauer 2011	BEACOPP vs. ABVD	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No se puede decir	Sí	2++	1.1 Revisión Cochrane. Con publicación previa de protocolo. 1.2 Dos evaluadores independientes revisaron títulos y resúmenes, también extrajeron los datos relevantes. 1.3 MEDLINE,

														EMBASE, CENTRAL y literatura gris. 1.4 Incluyen literatura gris, resultados de abstracts, publicaciones completas. 1.5 Listado de estudios incluidos y excluidos. 1.6 Las características fueron descritas en la sección estudios incluidos. 1.7 Escala de riesgo de Cochrane. 1.8

														Estudios de alta calidad. 1.9 I^2 1.10 Son menos de 10 artículos.

Calificación SIGN de los estudios primarios

Referencia	Pregunta	1.1 Pregunta	1.2 Aleatorización	1.3 Ocultamiento asignación	1.4 Cegamiento	1.5 Grupos iguales	1.6 Cointervención	1.7 Medición estándar	1.8 Pérdidas al seguimiento	1.9 Intención de tratar	1.10 Múltiples sitios	2.1 Evaluación	Observaciones
Eich 2010 (HD11)	BEACOPPx4 vs. ABVDx4 (superioridad) Radioterapia 20Gy vs. 30Gy (no inferioridad)	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Perdidas al seguimiento antes del inicio de terapia, n=10	Sí	No se puede decir	2+	1.1 Comparar un regímen de cuidado estándar (ABVD) con uno más intensivo que incluye bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y predinosolona (BEACOPP). Determinar la mejor dosis de radiación (30 ó 20 Gy) en esta aproxim

													ación con modalidad combinada. 1.2 Asignación por minimización. 1.3 Central telefónica. No mencionan ocultamiento. 1.4 No hay mención de cegamiento. Lo más probable es que no lo hubo. 1.5 Pacientes similares en los grupos de comparación. 1.6 Algunos pacientes recibiron G-CSF según guías de

													la Sociedad Americana de Oncología Clínica. El número promedio de ciclos fue similar en los grupos de tratamiento. 1.7 Los desenlaces son descritos con claridad en los métodos. 1.9 En la sección de resultados - pacientes.

Vivian i 2011	ABVD x6 vs. BEAC OPPx 8	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	9/331 pacient es abando naron el estudio antes de iniciar tratami ento (dos por diagnós tico errado y dos retiraro n el consent imiento)	Sí	No se pue de decir	2+	1.1 Evaluar los desenla ces clínicos de largo plazo después de una terapia inicial con BEACO PP, compara do con ABVD, en paciente s con LH estadio avanzad o. 1.2 Aleatoriz ación estratific ada por el grupo de investig ación y el puntaje de pronósti co internaci onal. 1.3 No hay mención a ocultami ento de la

													asignación. 1.4 No hay mención de cegamiento. Lo más probable es que no lo hubo. 1.5 Pacientes similares en los grupos de comparación (Tabla suplementaria 1). 1.6 No hay indicación de cointervención 1.7 Definiciones de acuerdo al Taller Internacional de Criterios de Respuesta Estandarizados para Linfoma No-

													Hodgkin. Toxicidad medida con escala OMS. Periodos de seguimiento y medición claramente establecidos. 1.9 Los pacientes fueron analizados por intención de tratar (sección Resultados-Pacientes) 1.10 No hubo mención a resultados por centro.

Chisesi 2011 (HD9601)	Stanford V vs. MEC vs. ABVD	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	No	No	Sí	20/355 no fueron incluidos en el análisis (8 retiraron consentimiento o emigraron a otro país, 11 no tenían más datos que la información al momento de la aleatorización, 1 tuvo histología inconsistente)	Sí	No se puede decir	1+	1.1 Evaluar la eficacia de los regímenes Stanford V y MEC comparados con ABVD. 1.2 Aleatorización simple posterior a estratificación por grupo cooperativo (en resultados preliminares). Cada grupo manejaba las listas de aleatorización. 1.3 No hay mención a ocultamiento de la asignación. Eligibilidad y asignaci

													ón se realizó vía telefónica. 1.4 No hay mención de cegamiento. Lo más probable es que no lo hubo. 1.5 El brazo Stanford B presentó mayor porcentaje de pacientes con estadio IIB y menor porcentaje de puntaje internacional de pronóstico mayor o igual a 4 que el brazo ABVD. 1.6 Antibioticoterapia en Stanford V.

													Factores de crecimiento en pacientes con neutrofilia. En mujeres jóvenes en edad fértil sin contraindicación: supresión de la ovulación con progestágenos de tercera generación o combinación estrógeno o progestágeno trifásico. Los autores utilizan un regímen menor de radioterapia en Stanford V comparado con el original.

													1.7 Los desenlaces son descritos con claridad en los métodos. 1.9 Intención a tratar en todos excepto un paciente con histología inconsistente. 1.10 No hubo mención a resultados por centro.

Hoskin 2009 (ISRCTN 64141244)	Stanford V vs. ABVD	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	11/248 no recibieron tratamiento Stanford V; 9/259 no recibieron ABVD	Sí	No se puede decir	1+	1.1 Comparar ABVD y Stanford V en pacientes con LH en estadio avanzado. 1.2 Aleatorización 1:1 con bloques aleatorios y estratificación por puntaje de Hanseclever 1.3 Asignación al azar vía telefónica. No hay mención a ocultamiento de la asignación. 1.4 No hay mención de cegamiento. Lo más

													probables que no lo hubo. 1.5 Pacientes similares en los grupos de comparación. 1.6 No hay indicación de cointervención 1.7 Respuesta de acuerdo a los criterios Cotswald. 1.8 Stanford V: 6 pacientes asignados no recibieron el tratamiento, 4 recibieron ABVD por fallas en el suministro de mecloretamina, 2

													no fueron elegibles. ABVD: Un paciente fue retirado por cambio en el diagnóstico, datos faltantes para 8 pacientes. El estudio se detuvo por problemas con el suministro de mecloretamina. Alcanzaron 116 eventos para un poder estadístico de al menos 85 %. 1.9 Análisis por intención de tratar excepto en

													desenlace respuesta y toxicidad. 1.10 No hubo mención a resultados por centro.

Gordon 2013 (E2496)	Stanford V vs. ABVD	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	No	Sí	33/428 en brazo ABVD no incluidos en el análisis; 27/426 en brazo Stanford V no incluidos en el análisis. 65/395 (16 %) en brazo ABVD descontinuaron el tratamiento; 33/399 (8 %) en brazo Stanford V descontinuaron el tratamiento.	Sí	No se puede decir	1+	1.1 Abordar la pregunta de la superioridad de Stanford V sobre ABVD en LH avanzado. 1.2 Menciona aleatorización, no dice método. 1.3 No hay mención a ocultamiento de la asignación. 1.4 No hay mención de cegamiento. Lo más probable es que no lo hubo. 1.5 Pacientes similares en los grupos de

													comparación. 1.6 Los pacientes con regímen Stanford V recibieron antibióticos profilácticos, en ABVD no. Los pacientes con Stanford V recibieron radioterapia 36 Gy en caso de sitio pretratamiento mayor a 5cm o enfermedad esplénica macroscópica. Al final las tasas de cumplimiento de radioterapia fueron similares en ambos

													brazos. 1.7 Los desenlaces son descritos con claridad en los métodos. 1.8 ABVD: exclusión por patología, n=11; por otras razones, n=22. Stanford V: exclusión por patología, n=10; otras razones, n=17.

Evens 2013 (E2496)	Stanford V vs. ABVD (Edad ≥ 60 años)	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	No	Sí	1/44 no fue incluido por no cumplir con TAC en el marco de tiempo requerido	Sí	No se puede decir	1+	1.1 Analizar características basales, tratamiento recibido, tolerancia incluido análisis de toxicidad y desenlaces de pacientes mayores con LH tratados en el estudio E2496. 1.2 Menciona aleatorización, no dice método. 1.3 No hay mención a ocultamiento de la asignación. 1.4 No hay mención de cegamiento. Lo

													más probables que no lo hubo. 1.5 Pacientes similares en los grupos de comparación. 1.6 Los pacientes con regímen Stanford V recibieron antibióticos profilácticos, en ABVD no. Los pacientes con Stanford V recibieron radioterapia 36 Gy en caso de sitio pretratamiento mayor a 5cm o enfermedad esplénica

													macroscópica. 1.7 Los desenlaces son descritos con claridad en los métodos.

Perfil GRADE. Esquema de tratamiento efectivo para pacientes linfoma Hodgkin estadio temprano desfavorable. Quimioterapia BEACOPP +/- radioterapia vs Quimioterapia ABVD +/- radioterapia.

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Evaluación de la calidad		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia BEACOPP +/- radioterapia	Quimioterapia ABVD +/- radioterapia	Relativo (IC95%)	Absoluta		
Supervivencia global (assessed with: Tiempo desde la aleatorización hasta muerte como resultado de cualquier causa)												
4	Ensayos clínicos	no serio	no serio	no serio	serious[1]	ninguna	0/1323 (0%)	0/1260 (0%)	HR 0.80 (0.59 a 1.09)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
								10%[2]		19 menos por 1000 (de 40 menos a 8 mas)		
								25%[3]		44 menos por 1000 (de 94 menos		

										a 19 mas)		
Supervivencia libre de progresión (assessed with: Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, recaída o muerte como resultado de cualquier causa)												
4	ensayos clínicos	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	serious[4]	ninguna	0/1322 (0%)	0/1260 (0%)	HR 0.53 (0.44 a 0.64)	-	□□□□ MODERADO	CRITICA
								10%[5]		46 menos por 1000 (de 35 menos a 55 menos)		
								33%[3]		139 menos por 1000 (de 104 menos a 168 menos)		
Tasa de remisión completa												
3	ensayos clínicos	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	Imprecisión no seria	ninguna	669/719 (93%)	437/526 (83.1%)	RR 1.11 (1.06 a 1.16)	91 mas por 1000 (de 50 mas a 133 mas)	□□□□ HIGH	CRITICA
Eventos adversos (assessed with: Grado III/IV OMS)												
3	ensayos clínicos	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	serious[6]	ninguna	0/1369 (0%)	0/1178 (0%)	-	-	□□□□ MODERADO	CRITICA
Incidencia de neoplasias secundarias												
3	ensayos clínicos	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	very serious[7]	ninguna	45/1369 (3.3%)	35/1178 (3%)	RR 0.95 (0.61 a 1.48)	1 menos por 1000 (de 12 menos a 14 mas)	□□□□ BAJA	
								0.2%		0 menos por 1000 (de 1 menos a 1 mas)		
								4.4%[3]		2 menos por 1000 (de 17 menos a 21 mas)		
Incidencia de infertilidad (assessed with: Amenorrea secundaria)												

1	ensayos clínicos	serious[8]	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	very serious[8]	ninguna	38/74 (51.4%)	18/32 (56.3%)	RR 1.37 (0.83 a 2.26)	208 mas por 1000 (de 96 menos a 709 mas)	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
Mortalidad asociada a terapia												
1	ensayos clínicos	riesgo de sesgo no serio	inconsistencia no seria	evidencia indirecta no seria	very serious[9]	ninguna	2/98 (2%)	0/99 (0%)	RR 5.05 (0.25 a 103.87)	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA

[1] La mediana de seguimiena varió entre estudios. Estudios con seguimienas más largos y la inclusión del estudio EORTC 20012 darán resultados más precisos.
[2] El riesgo de la población de riesgo (LH temprano desfavorable) se amó del estudio GHSG HD8, el HD14 no proveyó suficiente información sobre el grupo control.
[3] El riesgo para la población de ala riesgo (estadio avanzado) fue el riesgo aproximado del estudio GHSG HD9
[4] La heterogeneidad de la definición de progresión de la enfermedad causó imprecisión de los estimadores.
[5] El riesgo de la población de bajo riesgo (temprano desfavorable) se amó del estudio GHSG HD 14.
[6] Solo dos de los cuatro estudios provee resultados con respeca a evenas adversos como constipación, náusea o vómia, axidad neurológica y dolor. La inclusión de más estudios podría incrementar la precisión del estimador en el futuro.
[7] Dos de los cuatro estudios reportaron neoplasias secundarias. El tiempo de seguimiena fue menor de 10 años, insuficiente para la evaluación de este desenlace. Se requieren más estudios que reporten este desenlace y poriodos de seguimiena más largos.
[8] Sólo106 pacientes fueron incluidas en este desenlace. La inclusión de más estudios podría mejorar la precisión del estimador.
[9] Sólo uno de los cuatro estudios reportó mortalidad asociada al tratamiena. La inclusión de otros estudios puede mejorar la precisión del estimador.

Amado de : Bauer K, Skoetz N, Monsef 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 Aug 10;(8):CD007941. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub2.
Incluye: GHSG HD 9, GHSG HD14, GSM-HD 2008, HD 2000

10.11. Anexo 11. Juicio crítico de la evidencia

Pregunta 1. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 1: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma B difuso de células grandes en estadio I
Intervención: Rituximab + quimioterapia combinada + radioterapia de campo comprometido, rituximab + quimioterapia
Comparador: Quimioterapia CHOP
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El Linfoma B Difuso de Célula grande (LBDCG) es el tipo de neoplasia linfoide más frecuente con una incidencia estimada de 15 a 20/100.000 habitantes en Estados Unidos y en Europa. Actualmente se reconoce que el LBDCG es una enfermedad heterogénea, con diferentes presentaciones clínicas e histológicas que adicionalmente se relacionan con diferencias a nivel molecular y variaciones en el pronóstico. La introducción del rituximab ha derivado en una mejoría en las tasas de respuesta y supervivencia global y actualmente es considerado parte del tratamiento estándar. Sin embargo, los estudios han sido realizados incluyendo pacientes de diferentes grupos de edad y riesgo. Para poder dar una recomendación respecto a cuál es el tratamiento más seguro y efectivo en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de LBDCG se realizó una búsqueda de la mejor evidencia disponible que se presenta a continuación.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ No hay incertidumbre o variabilidad ☐		

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*
1	Rituximab + Quimioterapia	96	95%
2	Rituximab + Quimioterapia combinada + radioterapia de campo comprometido	0	0%
3	Quimioterapia CHOP	0	0%
Más de una alternativa			5%

* Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	☐ No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ■ Moderado ☐ Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Supervivencia libre de enfermedad • Tasa de remisión completa • Recaída	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. Estudios con seguimientos incompletos. Presentan problemas en el ocultamiento, cegamiento y presenta pérdidas al seguimiento.
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Rituximab + Quimioterapia combinada + radioterapia de campo comprometido** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ■ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía **Rituximab + Quimioterapia** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ■ Sí ☐ Varía **Quimioterapia CHOP** ■ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía	Los efectos deseables de Rituximab + Quimioterapia combinada + radioterapia de campo comprometido probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Rituximab + Quimioterapia sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia CHOP no sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Rituximab + Quimioterapia.	Se expuso que en los pacientes mayores de 60 años con Linfoma B Difuso de célula grande, previamente no tratado de cualquier grupo de riesgo de acuerdo al aaIPI, el tratamiento con quimioterapia R-CHOP 21 por 8 ciclos se relaciona con una mayor tasa de respuesta, supervivencia libre de evento y progresión, y supervivencia global. El uso de quimioterapia R-CHOP14 no demostró ser superior al tratamiento con R-CHOP21 en este grupo de pacientes mayores de 60 años, con por lo menos un punto en el aaIPI, y se relacionó con una mayor toxicidad. Se sugirió que el número máximo de ciclos que se deben administrar en este esquema es de 6, seguido de dos dosis adicionales de rituximab. Se consideró que con base en la mejor evidencia disponible, su uso no se debe recomendar, al no observarse un beneficio en la supervivencia global o libre de evento comparado con R-CHOP21.

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Rituximab + Quimioterapia combinada + radioterapia de campo comprometido** ☐ Costo alto ■ Costo moderado ☐ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía **Rituximab + Quimioterapia** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ■ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía **Quimioterapia CHOP** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ☐ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ■ Ahorro alto ☐ Varía	La opción Rituximab + Quimioterapia combinada + radioterapia de campo comprometido representa un costo moderado. La opción Rituximab + Quimioterapia representa un costo bajo. La opción Quimioterapia CHOP representa un ahorro alto. La opción mejor puntuada fue Quimioterapia CHOP.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas. .
IMPLEMENTACIÓN	**¿La opción es viable de implementar?**	**Rituximab + Quimioterapia combinada + radioterapia de campo comprometido** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ■ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía	La opción Rituximab + Quimioterapia combinada + radioterapia de campo comprometido probablemente es viable de implementar. La opción Rituximab + Quimioterapia probablemente es	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados,

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
			No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		
		Rituximab + Quimioterapia	☐	☐	☐	■	☐	☐	viable de implementar. La opción Quimioterapia CHOP es viable de implementar. La opción mejor puntuada fue Quimioterapia CHOP.	así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
		Quimioterapia CHOP	☐	☐	☐	☐	■	☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Rituximab + Quimioterapia combinada + radioterapia de campo comprometido	☐	☐	☐	☐	☐
Rituximab + Quimioterapia	■	☐	■	☐	☐
Quimioterapia CHOP	☐	☐	☐	■	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 2. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 2: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?

Población: Individuos mayores de 18 años con diagnostico confirmado de linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento.

Intervención: Rituximab + quimioterapia

Comparador: Quimioterapia + Cuidado de soporte

Ámbito: Atención hospitalaria especializada

Introducción: La adición de rituximab a la quimioterapia CHOP administrada cada 21 o 14 días ha modificado el pronóstico de los pacientes con Linfoma B Difuso de Célula grande (LBDCG) y es considerada la terapia estándar en este momento, al demostrarse un incremento en las tasas de respuesta completa, supervivencia libre de evento y supervivencia global. Aún con los mejores resultados obtenidos, la falla del tratamiento definida como el no logro de remisión completa luego de la terapia inicial o la recaída se presenta en un porcentaje significativo de los pacientes.
La utilización de quimioterapia de rescate con esquemas basados en dosis altas de citarabina y cisplastino o combinaciones que incluyen ifosfamida, gemcitabine y otros agentes, seguida o no de trasplante, ha sido una estrategia ampliamente utilizada demostrándose beneficio en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en el grupo de pacientes asignados al brazo de trasplante. Sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes con LBDCG en recaída no son candidatos a trasplante bien sea por su edad, la presencia de comorbilidades u otros factores. Adicionalmente el seguimiento de los pacientes recaídos luego de un tratamiento que incluye en primera línea rituximab, sugiere que el pronóstico de los pacientes que fallan a esta terapia es extremadamente adverso, siendo entonces importante definir cuál es el esquema de rescate que ofrece mayor efectividad y seguridad.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ No hay incertidumbre o variabilidad ☐		

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*
1	Rituximab + Quimioterapia	96	95%
2	Quimioterapia + Cuidado de soporte	0	0%
Más de una alternativa			5%

* Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	☐ No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ■ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Supervivencia libre de enfermedad • Tasa de remisión completa • Tasa de Recaída	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. Baja dado que presenta problemas en el ocultamiento, cegamiento y presenta perdidas al seguimiento.
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Rituximab + Quimioterapia** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ■ Sí ☐ Varía **Quimioterapia + Cuidado de soporte** ☐ No ■ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía	Los efectos deseables de Rituximab + Quimioterapia sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia + Cuidado de soporte probablemente no sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Rituximab + Quimioterapia.	Se expuso que el tratamiento de rescate con quimioterapia R-ICE o R-DHAP ha mostrado ser seguro y efectivo en inducir remisión completa en un alto porcentaje de los pacientes con LBDCG con enfermedad recaída o refractaria, haciendo factible el trasplante en el grupo de que sea candidato al mismo y se planteó que su uso se debe recomendar. Los pacientes tratados en primera línea con rituximab y que recaen antes de 12 meses, tienen un pobre pronóstico con las estrategias de tratamiento actuales. Se consideró que la evidencia disponible no es suficiente para formular una recomendación a este respecto, por lo cual esta recomendación debe emitirse con base en la opinión de expertos.
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Rituximab + Quimioterapia** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ■ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía	La opción Rituximab + Quimioterapia representa un costo bajo. La opción Quimioterapia + Cuidado de soporte representa un costo bajo.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Quimioterapia + Cuidado de soporte Costo alto: ☐ Costo moderado: ☐ Costo bajo: ■ Ahorro moderado: ☐ Ahorro alto: ☐ Varía: ☐	Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	
IMPLEMENTACIÓN	**¿La opción es viable de implementar?**	**Rituximab + Quimioterapia** No: ☐ Probablemente No: ☐ No se sabe: ☐ Probablemente Sí: ■ Sí: ☐ Varía: ☐	La opción Rituximab + Quimioterapia probablemente es viable de implementar. La opción Quimioterapia + Cuidado de soporte probablemente es viable de implementar. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
		Quimioterapia + Cuidado de soporte No: ☐ Probablemente No: ☐ No se sabe: ☐ Probablemente Sí: ■ Sí: ☐ Varía: ☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Rituximab + Quimioterapia	■	☐	■	■	■
Quimioterapia + Cuidado de soporte	☐	☐	☐	■	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 3. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 3: ¿Cuáles son la indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado con linfoma B difuso de células grandes?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnostico confirmado de linfoma B difuso de células grandes
Intervención: Trasplante autólogo
Comparador: No Trasplante
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El Linfoma No Hodgkin B difuso de célula grande (LNHBDCG) es el tipo más común de neoplasia linfoide en adultos y corresponde a aproximadamente al 40% del total de casos de linfoma en el mundo. El pronóstico de los pacientes ha mejorado de manera substancial en particular por las mejores tasas de respuesta y supervivencia derivadas de la adición del anticuerpo monoclonal rituximab a un esquema de quimioterapia basado en antraciclinas. Adicionalmente, un mejor conocimiento de la biología de la enfermedad, ha permitido reconocer que el LBDCG es una entidad heterogénea, con diferentes subtipos clínicos, morfológicos, genéticos y moleculares, lo cual ha derivado en modificaciones en la clasificación de la OMS y en el desarrollo de aproximaciones específicas para algunos de estos subtipos. El pronóstico de los pacientes con esta condición es variable y factores relacionados con el paciente como la edad y el estado funcional al momento del diagnóstico; factores relacionados con el tumor en si como la carga tumoral al diagnóstico, la fracción de proliferación y la extensión a sitios extra-nodales; la presencia de marcadores de agresividad como la elevación de la DHL y de forma más reciente el origen celular determinado mediante el análisis del perfil de expresión génica o por medio de inmunohistoquímica, se relacionan con una mayor o menor probabilidad de supervivencia global y libre de evento a largo plazo. El rescate de los pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento inicial o que recaen luego de haber logrado remisión completa es complejo y en general incluye la administración de un nuevo régimen de quimioterapia seguido de una estrategia de altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Los datos de los resultados de esta estrategia en la era del rituximab son en general escasos y es necesario responder basado en la evidencia actualmente disponible, cuales son las indicaciones de trasplante autólogo en pacientes con LBDCG en diferentes escenarios clínicos como la terapia de primera línea; el tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria o como parte de la estrategia de rescate al momento de la recaída.

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ■	**Preferencia** / **Alternativas** / **Puntaje** / **%*** **1** / Trasplante autólogo / 110 / 100% **2** / No Trasplante / 2 / 0% Más de una alternativa / 0% * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • tasa de respuesta • supervivencia global • supervivencia libre de evento	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. La calidad bajó por pérdidas en el seguimiento , no hay claridad en el ocultamiento
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Trasplante autólogo** No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ■ Sí ☐ Varía ☐ **No Trasplante** No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ■ Sí ☐ Varía ☐	Los efectos deseables de Trasplante autólogo probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de No Trasplante probablemente sobrepasan los no deseables. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	Se expuso que el trasplante autólogo, como parte de la estrategia inicial de tratamiento, no ha demostrado mejorar la supervivencia global en pacientes con Linfoma B Difuso de Célula grande y su uso no se debe recomendar. Se consideró que el trasplante autólogo en pacientes con Linfoma B Difuso de célula grande en pacientes con enfermedad en recaída quimio-sensible, mejora las tasas de supervivencia global y libre de evento, por lo cual su uso se debe recomendar.

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Trasplante autólogo**	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ☐	Ahorro moderado ■	Ahorro alto ☐	Varía ☐	La opción Trasplante autólogo representa un ahorro moderado. La opción No Trasplante representa un costo bajo. La opción mejor puntuada fue Trasplante autólogo.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
		No Trasplante	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ■	Ahorro moderado ☐	Ahorro alto ☐	Varía ☐		
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	**Trasplante autólogo**	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ■	Sí ☐	Varía ☐	La opción Trasplante autólogo probablemente es viable de implementar. Se considera que la opción No Trasplante no aplica para evaluación de implementación.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas
		No Trasplante	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Trasplante autólogo	■	□	■	■	□
No Trasplante	□	□	■	□	□

* Intervención mejor calificada

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad del PET-SCAN versus TAC para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en individuos mayores de 18 años con linfoma B difuso de células grandes?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad del PET-SCAN versus TAC para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en individuos mayores de 18 años con linfoma B difuso de células grandes?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes
Intervención: PET
Comparador: TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El abordaje diagnóstico del linfoma se realiza mediante la confirmación patológica con una biopsia y requiere estudios de imágenes para su estadificación, en la cual se evalúa el compromiso ganglionar existente ya sea supra o infra diafragmático. Adicionalmente se debe evaluar el compromiso extra nodal inicial. El seguimiento incluye la realización de imágenes luego del tratamiento, valorando la respuesta en términos de tamaño de las adenopatías o masas demostradas al diagnóstico. El método tradicional usado es la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen el cual valora adecuadamente las estructuras; sin embargo esta herramienta diagnóstica no aporta información funcional y no diferencia en algunos casos entre masas residuales fibróticas de tumor residual. Con la introducción del PET-FDG y del PET/TAC-FDG, se ha tratado de reemplazar la tomografía como imagen estándar en linfomas, por ésta tecnología, tanto así que el 50% de los estudios realizados con PET son realizados para linfomas. El PET/CT FDG es frecuentemente usado en el manejo de pacientes con linfoma, especialmente para estadificación inicial y evaluación de la respuesta al final del tratamiento en pacientes con linfoma de células B difuso y linfoma Hodgkin.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema de salud es una prioridad?**	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ■	**Preferencia** / **Alternativas** / **Puntaje** / **%*** **1** / PET / 39 / 100% **2** / TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis / 0 / 0% Más de una alternativa / 0% * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ■ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Sensibilidad • Especificidad • Precisión	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. Evidencia indirecta. Inclusión solo de estudios de rendimiento diagnóstico
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**PET** No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ■ Varía ☐	Los efectos deseables de PET sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis probablemente no sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue PET.	Se consideró que el PET/CT realizado al final de tratamiento identifica los pacientes con una menor EFS con un alto valor predictivo negativo pero un inadecuado valor predictivo positivo. Se consideró que con base en las características operativas de la prueba que muestra la evidencia, se requiere emitir una recomendación soportada en opinión de expertos.

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis ☐ No ■ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía		Se expuso que, con base en la evidencia disponible la utilización de PET/CT para seguimiento de pacientes con LBDCG en respuesta completa, así como la realización de PET/CT intermedio en pacientes con LBDCG, no son recomendables.
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**PET** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ■ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía **TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ☐ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ■ Ahorro alto ☐ Varía	La opción PET representa un costo bajo. La opción TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis representa un ahorro alto. La opción mejor puntuada fue TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
IMPLEMENTACIÓN	**¿La opción es viable de implementar?**	**PET** ☐ No ☐ Probablemente No ■ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía	La opción PET probablemente no es viable de implementar. La opción TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis es viable de implementar. La opción mejor puntuada fue TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
			☐	☐	☐	☐	■	☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
PET	■	☐	■	☐	☐
TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis	☐	☐	☐	■	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 5. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Sistema Nervioso Central?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 5: ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en término de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con linfoma B difuso de células grandes primario del sistema nervioso?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B Difuso Primario del Sistema nervioso central
Intervención: Quimioterapia y/o radioterapia
Comparador: Altas dosis de Metotrexate
Ámbito: Atención hospitalaria especializada

Introducción: El Linfoma B Difuso de célula grande primario del Sistema Nervioso Central (LPSNC) es un raro sub-tipo de Linfoma No Hodgkin extra-nodal confinado al eje cráneo-espinal sin evidencia de diseminación sistémica. Debe distinguirse de la diseminación a sistema nervioso de un linfoma nodal el cual es una entidad diferente. De acuerdo con la clasificación de los tumores hematopoyéticos de la OMS deben considerarse en este grupo todos los linfomas con compromiso primario del sistema nervioso central o compromiso intra-ocular primario, pero deben ser excluidos los linfomas con compromiso de la duramadre; los linfomas intravasculares; los linfomas con evidencia de diseminación sistémica y los linfomas asociados a inmunodeficiencia.

Se trata de una entidad infrecuente que corresponde a menos del 1% de los Linfomas No Hodgkin y aproximadamente 2% a 3% de los tumores cerebrales. Los datos obtenidos a partir del registro SEER en los Estados Unidos, ha mostrado de forma llamativa un incremento progresivo de la incidencia a partir del año 1973 en sujetos inmuno-competentes de todos los grupos de edad la cual parece haber disminuido su velocidad a partir de 1985, sin que sea clara cuál es la razón de este fenómeno. La gran mayoría de los pacientes con esta condición tienen localización supra-tentorial y en más del 30% de los casos las lesiones son múltiples. Los síntomas más frecuentes a la presentación son el déficit neurológico, las manifestaciones neuro-siquiátricas y síntomas derivados de aumento de la presión intra-craneana. En los casos de infiltración leptomeningea u ocular, los síntomas predominantes son la cefalea y las alteraciones visuales respectivamente. La mediana de edad al momento de la presentación en la mayoría de las series es de 60 años y se encuentra un predominio en los hombres.

La selección del tratamiento en los pacientes con LPSNC es compleja. Las opciones de tratamiento utilizadas con mayor frecuencia incluyen la radioterapia holo-encefálica con dosis y técnicas variables; el tratamiento con dosis altas de metotrexate sólo o en combinación con otros agentes; estrategias combinadas de tratamiento con quimioterapia y consolidación con radioterapia y quimioterapia con diferentes agentes seguido de consolidación con trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica con diferentes regímenes de acondicionamiento. La baja incidencia de la enfermedad ha hecho que la realización de ensayos clínicos aleatorizados sea muy compleja y que muchos de ellos no hayan sido completados en razón de la baja tasa de reclutamiento.

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ No hay incertidumbre o variabilidad ☐		

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%
1	Altas dosis de Metotrexate	53	85%
2	Quimioterapia y/o radioterapia	30	0%
Más de una alternativa			15%

* Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ■ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • supervivencia libre de evento • supervivencia global • Tasa de respuesta • Porcentaje de respuesta global	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. Baja por incluir ensayos fase II
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Quimioterapia y/o radioterapia** No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ■ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía ☐ **Altas dosis de Metotrexate** No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ■ Varía ☐	No se sabe si los efectos deseables de Quimioterapia y/o radioterapia sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Altas dosis de Metotrexate sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Altas dosis de Metotrexate.	Se expuso que el tratamiento con dosis altas de metotrexate sin radioterapia tiene menor toxicidad neurológica tardía que el tratamiento combinado y se relaciona con una menor supervivencia libre de progresión, pero sin diferencias en la supervivencia global por lo cual su uso no se debe recomendar. La combinación de quimioterapia con altas dosis de metotrexate combinada con otros agentes mostró relación con mejores tasas de respuesta y supervivencia pero con una alta toxicidad hematológica. Se consideró la recomendación respecto a su uso debe ser producto de la opinión de los expertos. Se consideró que no es posible con la evidencia disponible formular una recomendación respecto al uso de trasplante autólogo como parte de la terapia frontal

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Quimioterapia y/o radioterapia**	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ■	Ahorro moderado ☐	Ahorro alto ☐	Varía ☐	La opción Quimioterapia y/o radioterapia representa un costo bajo. La opción Altas dosis de Metotrexate representa un costo bajo. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas. .	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
		Altas dosis de Metotrexate	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ■	Ahorro moderado ☐	Ahorro alto ☐	Varía ☐		
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	**Quimioterapia y/o radioterapia**	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ■	Sí ☐	Varía ☐	La opción Quimioterapia y/o radioterapia probablemente es viable de implementar. La opción Altas dosis de Metotrexate probablemente es viable de implementar. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
		Altas dosis de Metotrexate	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ■	Sí ☐	Varía ☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia y/o radioterapia	☐	☐	☐	■	■
Altas dosis de Metotrexate	■	☐	■	■	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 6. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de evento en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande Primario del Mediastino?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 6: ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en término de supervivencia global y libre de evento, en pacientes con linfoma B difuso de células grandes primario del mediastino?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B Difuso de células grandes primario del mediastino
Intervención: Quimioterapia CHOP
Comparador: Otros esquemas con rituximab, otros esquemas con o sin radioterapia
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El Linfoma No Hodgkin B Difuso Primario Mediastinal (LBPM) es un tipo de Linfoma No Hodgkin que se origina en el mediastino presumiblemente originado a partir de células B residentes en el tipo y el cual es reconocido por la clasificación del 2008 de tumores hematopoyéticos como una entidad con manifestaciones clínicas, inmunofenotípicas y genotípicas distintivas. Es una enfermedad poco frecuente que representa entre el 2% a 3% de todos los linfomas y cerca del 6% al 10% de los casos de linfoma B Difuso de célula grande (LBDCG) y afecta de manera características a mujeres jóvenes que debutan con una gran masa mediastinal y frecuentemente el desarrollo de síndrome de vena cava superior. Típicamente la masa, originada en el timo, produce de forma temprana síntomas producto de la compresión de estructuras vecinas asociándose con disnea y tos. La severidad y rapidez de instauración de las manifestaciones clínicas deriva en una consulta en general temprana y a que más del 80% de los casos se presenta en estadio I o II al momento del diagnóstico. Los sitios iniciales de extensión de la enfermedad son las estructuras del tórax y en una tercera parte de los casos se presenta extensión directa al pulmón, tórax, pleura y pericardio, con presencia de derrame pleural o pericárdico asociado. El pronóstico de la enfermedad ha sido reconocido como variable pero en general y en la era anterior al uso del rituximab su pronóstico era considerado desfavorable siendo reportado en series de casos de pacientes tratados con quimioterapia CHOP seguido de radioterapia una supervivencia a 5 años de 65%. El uso de esquemas de tratamiento más intensivos como MACOP-B o VACOP-B y otras combinaciones han sido reportados con tasas de respuesta superiores al CHOP. Así mismo, el uso de radioterapia mediastinal como parte de la estrategia de consolidación de la respuesta obtenida al tratamiento, ha sido considerada una parte central del tratamiento. Existe evidencia sin embargo que el tratamiento con quimioterapia combinada con rituximab puede mejorar

las tasas de respuesta y la supervivencia y de forma reciente se ha encontrado que con la utilización de esquemas infusionales con ajuste dinámico de la dosis de quimioterapia ciclo a ciclo de acuerdo a un plan establecido y con la adición de rituximab, podría ser posible evitar la radioterapia sin comprometer el pronóstico y lograr altas tasas de respuesta y supervivencia.
Definir cuál es el tratamiento de primera línea que ofrece mejores resultados en términos de respuesta y supervivencia es complejo dada la naturaleza de los estudios y la baja prevalencia de la enfermedad.

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema de salud es una prioridad?**	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ No hay incertidumbre o variabilidad ☐	**Preferencia** / **Alternativas** / **Puntaje** / **%*** **1** / Otros esquemas con rituximab / 119 / 95% **2** / Quimioterapia CHOP / 23 / 0% **3** / Otros esquemas con o sin radioterapia / 0 / 0% Más de una alternativa / 5% * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • la respuesta al tratamiento • supervivencia libre de falla • supervivencia global	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. Cumple la mayoría de criterios. Algunas fallas en el estudio con un riesgo asociado de sesgo, las conclusiones pueden cambiar con estudios adicionales

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	Quimioterapia CHOP	No ■	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐	Los efectos deseables de Quimioterapia CHOP no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Otros esquemas con rituximab sobrepasan los no deseables. No se sabe si los efectos deseables de Otros esquemas con o sin radioterapia sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Otros esquemas con rituximab.	Se consideró que la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia en pacientes con Linfoma B Difuso Primario del mediastino mejora las tasas de respuesta y supervivencia y su uso se debe recomendar. La utilización de esquemas intensificados de quimioterapia combinados con rituximab son superiores a esquemas convencionales y su uso se debe recomendar. El tratamiento con un esquema infusional de quimioterapia (DA-R-EPOCH) sumado a rituximab ha mostrado altas tasas de respuesta y supervivencia global y libre de enfermedad en estudios observacionales. Su utilización debe ser soportada por la opinión de los expertos. Se consideró que la evidencia respecto a la consolidación con radioterapia mediastinal es insuficiente para formular una recomendación, por lo cual su uso también debe ser aprobado con base en la opinión de los expertos.
		Otros esquemas con rituximab	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ■	Varía ☐		
		Otros esquemas con o sin radioterapia	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ■	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Quimioterapia CHOP** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ☐ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ■ Ahorro alto ☐ Varía **Otros esquemas con rituximab** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ☐ Costo bajo ■ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía **Otros esquemas con o sin radioterapia** ☐ Costo alto ■ Costo moderado ☐ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía	La opción Quimioterapia CHOP representa un ahorro alto. La opción Otros esquemas con rituximab representa un ahorro moderado. La opción Otros esquemas con o sin radioterapia representa un costo moderado. La opción mejor puntuada fue Quimioterapia CHOP.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas. .
IMPLEMENTACIÓN	**¿La opción es viable de implementar?**	**Quimioterapia CHOP** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ■ Sí ☐ Varía	La opción Quimioterapia CHOP es viable de implementar. La opción Otros esquemas con rituximab probablemente es viable de implementar. La opción Otros esquemas con o sin radioterapia	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
			No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		
		Otros esquemas con rituximab	☐	☐	☐	■	☐	☐	probablemente es viable de implementar. La opción mejor puntuada fue Quimioterapia CHOP.	adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas
		Otros esquemas con o sin radioterapia	☐	☐	☐	■	☐	☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia CHOP	☐	☐	☐	■	■
Otros esquemas con rituximab	■	☐	■	☐	☐
Otros esquemas con o sin radioterapia	☐	☐	☐	☐	☐

* Intervención mejor calificada

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral?

Población: Individuos mayores de 18 años con diagnostico confirmado de linfoma No Hodgkin Folicular con baja carga tumoral
Intervención: Rituximab
Comparador: Observación
Ámbito: Atención hospitalaria especializada

Introducción: El tratamiento de pacientes con Linfoma Folicular ha sido indicado en la mayoría de los casos en pacientes con enfermedad sintomática al momento del diagnóstico. La disponibilidad de nuevos medicamentos con baja toxicidad, como es el caso del rituximab ha renovado el interés por la utilización de tratamientos de forma temprana en pacientes con enfermedad en estadio avanzado pero libres de síntomas, dado su potencial efecto en el tiempo a tratamiento o la supervivencia libre de progresión. La estrategia de observar y esperar (Watch and Wait), ha sido cuestionada a la luz de estudios observacionales que sugieren un beneficio de la terapia con rituximab en esta población específica de pacientes con una baja toxicidad.

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☒ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ☐		

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%
1	Rituximab	30	45%
2	Observación	23	5%
Más de una alternativa			50%

* Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	☐ No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: •	Razones que dieron la calificación global de la evidencia.
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Rituximab**: ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☒ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía **Observación**: ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐	Los efectos deseables de Rituximab probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Observación probablemente no sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Rituximab.	Se consideró que es positivo el balance riesgo – beneficio del tratamiento inmediato con monoterapia con Rituximab en pacientes asintomáticos con linfoma folicular en etapa avanzada de baja carga tumoral, por lo cual su utilización se debe recomendar.
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Rituximab**: ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ☐ Costo bajo ☒ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía **Observación**: ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ ☐	La opción Rituximab representa un ahorro moderado. La opción Observación representa un costo bajo. La opción mejor puntuada fue Rituximab.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	**Rituximab**: No ☐ / Probablemente No ☐ / No se sabe ☐ / Probablemente Sí ☒ / Sí ☐ / Varía ☐ **Observación**: No ☐ / Probablemente No ☐ / No se sabe ☐ / Probablemente Sí ☐ / Sí ☐ / Varía ☐	La opción Rituximab probablemente es viable de implementar. Se consideró que la opción Observación no aplica para evaluación de implementación.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con leucemias, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos cetros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.

Resumen de Juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Rituximab	☒	☐	☒	☒	☐
Observación	☐	☐	☐	☐	☐

* Intervención mejor calificada

Pregunta 8. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta8: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para pacientes con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular en Estadio II, III o IV.
Intervención: Rituximab + quimioterapia
Comparador: Quimioterapia, radioterapia de campo comprometido
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El linfoma folicular constituye el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente en los países occidentales y corresponde al 70% de los linfomas no Hodgkin indolentes. La presentación clínica en más del 80% de los casos es en estadios avanzados. Sin embargo la mediana de supervivencia global oscila entre 7 y 10 años. Aproximadamente el 10% de los casos progresan a un subtipo histológico más agresivo, principalmente linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande empeorando el pronóstico. Se considera que el linfoma folicular es una neoplasia linfoide de célula b de curso indolente pero incurable con las estrategias terapéuticas disponibles a la fecha. En general, la indicación para inicio de tratamiento se establece para los pacientes con alta carga tumoral, sin embargo está por definirse, si el inicio temprano de tratamiento para los pacientes asintomáticos o de baja carga tumoral, mejora el pronóstico en esta población. A la fecha, no está clara la mejor estrategia terapéutica para los pacientes con linfoma folicular en estadio avanzado sintomáticos en primera línea, por lo que se hará una revisión sistemática de la literatura, con la intención de contestar esta pregunta.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ No hay incertidumbre o variabilidad ☐	**Preferencia** / **Alternativas** / **Puntaje** / **%*** **1** / Rituximab + quimioterapia / 96 / 95% **2** / Quimioterapia / 0 / 0% **3** / Radioterapia de campo comprometido / 0 / 0% Más de una alternativa / 5% * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Eventos adversos • Tasa de remisión • Supervivencia global • Supervivencia libre de evento	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. La calidad es aceptable porque no se informó sobre el ocultamiento, ni el enmascaramiento usados.
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Rituximab + quimioterapia** No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ■ Varía ☐	Los efectos deseables de Rituximab + quimioterapia sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia probablemente no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Radioterapia de campo comprometido	Se consideró que con base en la evidencia presentada se debe recomendar que los pacientes con linfoma no hodgkin B folicular en estadio avanzado sintomáticos, reciban tratamiento con rituximab asociado a la terapia de primera línea. Adicionalmente se acordó que la mejor opción de tratamiento es el esquema de quimioterapia CHOP asociado a rituximab por 6 ciclos aplicados cada 21 días.

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Quimioterapia	No ☐	Probablemente No ■	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐	probablemente no sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Rituximab + quimioterapia.	Los expertos recomendaron el tratamiento con el régimen de bendamustine con rituximab como una opción para pacientes que tienen contraindicación para el uso de antraciclinas.
		Radioterapia de campo comprometido	No ☐	Probablemente No ■	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐		
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Rituximab + quimioterapia**	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ■	Ahorro moderado ☐	Ahorro alto ☐	Varía ☐	La opción Rituximab + quimioterapia representa un costo bajo. La opción Quimioterapia representa un costo bajo. La opción Radioterapia de	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas. .

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Quimioterapia	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ■	Ahorro moderado ☐	Ahorro alto ☐	Varía ☐	campo comprometido representa un costo moderado. Las opciones mejor puntuadas fueron Rituximab + quimioterapia y Quimioterapia.	
		Radioterapia de campo comprometido	Costo alto ☐	Costo moderado ■	Costo bajo ☐	Ahorro moderado ☐	Ahorro alto ☐	Varía ☐		
IMPLEMENTACIÓN	**¿La opción es viable de implementar?**	**Rituximab + quimioterapia**	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ■	Sí ☐	Varía ☐	La opción Rituximab + quimioterapia probablemente es viable de implementar. La opción Quimioterapia probablemente es viable de implementar. La opción Radioterapia de campo comprometido probablemente es viable de implementar. Todas las opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de
		Quimioterapia	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ■	Sí ☐	Varía ☐		

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Radioterapia de campo comprometido	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
			☐	☐	☐	■	☐	☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Rituximab + quimioterapia	■	☐	■	■	■
Quimioterapia	☐	☐	☐	■	■
Radioterapia de campo comprometido	☐	☐	☐	☐	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de mantenimiento más efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 9: ¿Cuál es el esquema de mantenimiento más efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnostico confirmado de linfoma No Hodgkin Folicular
Intervención: Rituximab de mantenimiento
Comparador: Observación
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El linfoma folicular constituye el segundo linfoma no hodgkin más frecuente en los países occidentales y corresponde al 70% de los linfomas no hodgkin indolentes. La presentación clínica en más del 80% de los casos es en estadios avanzados, sin embargo la mediana de supervivencia global oscila entre los 7 y 10 años. A pesar de esto, aproximadamente el 10% de los casos progresan a un subtipo histológico más agresivo, principalmente linfoma no hodgkin b difuso de célula grande empeorando el pronóstico. Se considera que el linfoma folicular es una neoplasia linfoide de célula b de curso indolente pero incurable con las estrategias terapéuticas disponibles a la fecha. La intención del tratamiento en linfoma folicular es mantener al paciente el mayor tiempo posible libre de enfermedad, por lo que la idea es establecer si las estrategias terapéuticas postinduccion prolongan los desenlaces de supervivencia en esta enfermedad.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema de salud es una prioridad?**	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ No hay incertidumbre o variabilidad ☐	**Preferencia** / **Alternativas** / **Puntaje** / **%*** **1** / Rituximab de mantenimiento / 96 / 95% **2** / Observación / 0 / 0% Más de una alternativa / 5% * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ■ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Eventos adversos • Mortalidad • Tasa de recaída • Supervivencia global • Supervivencia libre de evento	Las razones por las que la calificación global de la evidencia se consideró baja fueron: La selección de estudios no aleatorizados, resultados imprecisos, reporte parcial de intervalos de confianza en la mayoría de los estudios.

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Rituximab de mantenimiento** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☑ Sí ☐ Varía **Observación** ☑ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía	Los efectos deseables de Rituximab de mantenimiento sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Observación no sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Rituximab de mantenimiento.	Se consideró que en el caso del mantenimiento posterior a una primera línea de tratamiento, de acuerdo a la evidencia existente, se debe recomendar el tratamiento con rituximab a dosis de 375 mg/m2 intravenosa cada 8 semanas por 12 dosis para los pacientes que lograron al menos respuesta parcial a la quimioterapia sistémica. En el caso de los pacientes que lograron al menos respuesta parcial luego de tratamiento de rescate para linfoma folicular recaido o refractario al tratamiento inicial, ofrece beneficio el mantenimiento con rituximab 375 mg/m2 intravenoso cada semana por 4 semanas por 3 meses luego de terminado el último ciclo de quimioterapia, y repetir la misma dosis semanal por cuatro semanas luego de 9 meses de terminado el último ciclo de tratamiento quimioterapia sistémica, para los pacientes que no van a ser sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Rituximab de mantenimiento** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ☐ Costo bajo ☑ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía **Observación** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ☑ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía	La opción Rituximab de mantenimiento representa un ahorro moderado. La opción Observación representa un costo bajo. La opción mejor puntuada fue Rituximab de mantenimiento. .	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	Rituximab de mantenimiento	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ■	Sí ☐	Varía ☐	La opción Rituximab de mantenimiento probablemente es viable de implementar. Se consideró que la opción Observación no aplica para evaluación de implementación.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
		Observación	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Rituximab de mantenimiento	■	☐	■	■	☐
Observación	☐	☐	☐	☐	☐

* Intervención mejor calificada

Pregunta 10. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 10: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular
Intervención: Monoterapia con rituximab, rituximab + quimioterapia, radioinmunoterapia (tositumomab o ibritumomab)
Comparador: Fludarabina + rituximab
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El linfoma folicular constituye el segundo linfoma no hodgkin más frecuente en los países occidentales y corresponde al 70% de los linfomas no hodgkin indolentes. La presentación clínica en más del 80% de los casos es en estadios avanzados, sin embargo la mediana de supervivencia global oscila entre los 7 y 10 años. A pesar de esto, aproximadamente el 10% de los casos progresan a un subtipo histológico más agresivo, principalmente linfoma no hodgkin b difuso de célula grande empeorando el pronóstico. Se considera que el linfoma folicular es una neoplasia linfoide de célula B de curso indolente pero incurable con las estrategias terapéuticas disponibles a la fecha.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema de salud es una prioridad?**	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ No hay incertidumbre o variabilidad ☐		

Preferencia	Alternativas	Puntaje	%*
1	Rituximab + Quimioterapia	83	95%
2	Fludarabina + rituximab	60	0%
3	Monoterapia con rituximab	23	0%
Más de una alternativa			5%

* Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	☐ No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Eventos adversos • Mortalidad • Tasa de respuesta • Supervivencia global • Supervivencia libre de evento	Razones que dieron la calificación global de la evidencia.
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Monoterapia con rituximab** ☐ No ■ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía **Rituximab + quimioterapia** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ■ Sí ☐ Varía	Los efectos deseables de Monoterapia con rituximab probablemente no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Rituximab + quimioterapia sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Fludarabina + rituximab probablemente sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Rituximab + quimioterapia.	Se consideró que los pacientes con linfoma folicular recaídos o refractarios a una terapia previa, se benefician de asociar rituximab a dosis de 375 mg/m2 iv el día 1 de cada ciclo de la terapia de rescate. Con base en la evidencia existente, no está claro el mejor esquema de quimioterapia para los pacientes con linfoma folicular refractarios o recaídos a una terapia previa. Se consideró como la mejor opción terapéutica el esquema R-FCM (Rituximab, fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), con base en las altas tasas de respuesta (79% de respuesta global) y prolongada supervivencia libre de progresión (mediana no lograda a 3 años de seguimiento). Se recomendó como una opción, el esquema rituximab + bendamustino, rituximab + bortezomib, para los pacientes con intolerancia y comorbilidad

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Fludarabina + rituximab	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		que genere contraindicación a la fludarabina, y R-CHOP para los pacientes que
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Monoterapia con rituximab**	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	La opción Monoterapia con rituximab representa un ahorro moderado. La opción Rituximab + quimioterapia representa un costo bajo. La opción Fludarabina + rituximab representa un ahorro moderado. Las opciones mejor puntuadas fueron Monoterapia con rituximab, y Fludarabina + rituximab.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas. .
		Rituximab + quimioterapia	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía		

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Fludarabina + rituximab	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía		
IMPLEMENTACIÓN	**¿La opción es viable de implementar?**	**Monoterapia con rituximab**	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	La opción Monoterapia con rituximab probablemente es viable de implementar. La opción Rituximab + quimioterapia probablemente es viable de implementar. La opción Fludarabina + rituximab probablemente es viable de implementar. Las opciones mejor puntuadas fueron Monoterapia con rituximab, Rituximab + quimioterapia, y Fludarabina + rituximab.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
		Rituximab + quimioterapia	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		
		Fludarabina + rituximab	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Monoterapia con rituximab	☐	☐	☐	■	■
Rituximab + quimioterapia	■	☐	■	☐	■
Fludarabina + rituximab	☐	☐	☐	■	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea, en pacientes con Linfoma Folicular?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 11: ¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea en pacientes con linfoma folicular?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular
Intervención: Trasplante autólogo de médula ósea, trasplante alogénico de médula ósea
Comparador: Quimioterapia
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: Dentro del manejo del linfoma folicular, la terapia de alta dosis con trasplante autólogo de células madre (TACM) se ha utilizado cada vez más en la última década con el objetivo de erradicar por completo la enfermedad. La razón para esto es que la sensibilidad de las células tumorales a altas dosis de radio-quimioterapia podría ser mejor si se administra durante el curso temprano de la enfermedad comparado con la administración después de múltiples ciclos de terapia citotóxica, donde la movilización de células madre puede fracasar. Lo anterior justifica la realización de procesos sistemáticos que permitan determinar la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea en el manejo de pacientes con linfoma folicular.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ☐	* Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita **Preferencia** / **Alternativas** / **Puntaje** / **%*** **1** / Trasplante autólogo de médula ósea / 74 / 90% **2** / Quimioterapia / 25 / 5% **3** / Trasplante alogénico de médula ósea / 14 / 0% Más de una alternativa / 5%	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Respuesta al trasplante • Eventos adversos • Mortalidad • Tasa de recaída • Supervivencia global	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. La calidad es baja porque no se encontró ocultamiento, enmascaramiento, ni la asignación aleatorizada en los artículos revisados
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Trasplante autólogo de médula ósea** No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ■ Sí ☐ Varía ☐	Los efectos deseables de Trasplante autólogo de médula ósea probablemente sobrepasan los no deseables. No se sabe si los efectos deseables de Trasplante alogénico de médula ósea sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia	Se consideró que, si bien se ha observado una tendencia a mejorar la supervivencia libre de progresión en los pacientes con linfoma folicular quienes recibieron terapia de altas dosis con TACM en primera remisión, y teniendo en cuenta que existen actualmente otras estrategias terapéuticas eficaces y mucho más seguras, no se debe recomendar la terapia de altas dosis con trasplante autólogo de células madre en primera remisión.

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Trasplante alogénico de médula ósea	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ■	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐	probablemente sobrepasan los no deseables. Las opciones mejor puntuadas fueron Trasplante autólogo de médula ósea y Quimioterapia.	Se observó una mejoría en la supervivencia libre de progresión y una tendencia a mejorar la supervivencia global en los pacientes con linfoma folicular recaídos o refractarios a por lo menos una línea de tratamiento previo, sometidos a terapia de altas dosis con TACM. Por este motivo y teniendo en cuenta que en este subgrupo de pacientes (linfoma folicular recaído o refractario) el pronóstico es inferior, se consideró que se debe recomendar la consolidación de la respuesta de una terapia de rescate con terapia de altas dosis y TACM.
		Quimioterapia	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ■	Sí ☐	Varía ☐		
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Trasplante autólogo de médula ósea**	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ☐	Ahorro moderado ■	Ahorro alto ☐	Varía ☐	La opción Trasplante autólogo de médula ósea representa un ahorro moderado. La opción Trasplante alogénico de médula ósea representa un costo bajo.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Trasplante alogénico de médula ósea	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	La opción Quimioterapia representa un costo bajo. La opción mejor puntuada fue Trasplante autólogo de médula ósea.	
		Quimioterapia	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía		
IMPLEMENTACIÓN	**¿La opción es viable de implementar?**	**Trasplante autólogo de médula ósea**	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	La opción Trasplante autólogo de médula ósea probablemente es viable de implementar. No se sabe si la opción Trasplante alogénico de médula ósea es viable de implementar. La opción Quimioterapia probablemente es viable de implementar. Las opciones mejor puntuadas fueron ante autólogo de médula ósea y Quimioterapia.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de
		Trasplante alogénico de médula ósea	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Quimioterapia	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
			☐	☐	☐	■	☐	☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Trasplante autólogo de médula ósea	■	☐	■	■	■
Trasplante alogénico de médula ósea	☐	☐	☐	☐	☐
Quimioterapia	☐	☐	■	☐	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 12. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del PET/SCAN frente a la TAC para la valoración final de la respuesta luego de tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 12: ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del PET-SCAN comparado con el TAC para la valoración final de la respuesta post tratamiento de primera línea en individuos con diagnóstico de linfoma folicular?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico de Linfoma Folicular postratamiento de primera línea
Intervención: PET
Comparador: TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El abordaje diagnóstico del linfoma se realiza mediante la confirmación patológica con una biopsia y requiere de estudios de imágenes para su estadificación, en la cual se evalúa el compromiso ganglionar existente ya sea supra o infra diafragmático. Adicionalmente se debe evaluar el compromiso extra nodal inicial. El abordaje diagnóstico de seguimiento incluye la determinación mediante imágenes de la evaluación de tratamiento y el control para el seguimiento, valorando la respuesta en términos de tamaño de las adenopatías o masas diagnosticadas al inicio. El método tradicional usado es la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen el cual valora adecuadamente las estructuras; sin embargo esta herramienta diagnóstica no aporta información funcional y no diferencia en algunos casos entre masas residuales fibróticas de tumor residual. Con la introducción del PET-FDG y del PET/TAC-FDG, se ha tratado de reemplazar

la tomografía como imagen estándar en linfomas, por ésta tecnología, tanto así que el 50% de los estudios realizados con PET son realizados para linfomas.
El PET/TAC FDG es frecuentemente usado en el manejo de pacientes con linfoma, especialmente para estadificación inicial y evaluación de la respuesta al final del tratamiento en pacientes con linfoma de células B difuso y linfoma Hodgkin. Se reconoce que existe avidez del linfoma folicular por el FDG, sin embargo su uso aún no ha sido recomendado en la práctica estándar. Se pretende identificar el rendimiento diagnóstico del PET o PET-TAC para la evaluación de la respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma folicular.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

<table>
<tr><th></th><th>CRITERIO</th><th>JUICIO</th><th>EVIDENCIA</th><th>CONSIDERACIONES ADICIONALES</th></tr>
<tr><td>PROBLEMA</td><td>¿El problema de salud es una prioridad?</td><td colspan="3">El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.</td></tr>
<tr><td>VALORES Y PREFERENCIAS</td><td>¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?</td><td>Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐
Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐
Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐
No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐
No hay incertidumbre o variabilidad ■</td><td colspan="2"><table><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%*</th></tr><tr><td>1</td><td>TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis</td><td>61</td><td>100%</td></tr><tr><td>2</td><td>PET</td><td>0</td><td>0%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>0%</td></tr></table>* Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita</td></tr>
<tr><td>BALANCE RIESGO – BENEFICIO</td><td>¿Cuál es el balance global de la evidencia?</td><td>No hay estudios incluidos ☐
Muy bajo ☐
Bajo ■
Moderado ☐
Alto ☐</td><td>Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron:
• Sensibilidad
• Especificidad
• Valores predictivos
• Precisión</td><td>Las razones por las que la calificación global de la evidencia:

La calidad es baja por la inadecuada selección d lo pacientes, no son claras las exclusiones, tampoco si el umbral fue preseleccionado.</td></tr>
</table>

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	PET	☐ No	☐ Probablemente No	■ No se sabe	☐ Probablemente Sí	☐ Sí	☐ Varía	No se sabe si los efectos deseables de PET sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis probablemente sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.	Se consideró que en el escenario de evaluación de la respuesta post tratamiento de primera línea, con la evidencia existente no se puede determinar la utilidad del PET/SCAN o PET/TAC. Por lo tanto, su uso se debe soportar en la opinión de los expertos.
		TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis	☐ No	☐ Probablemente No	☐ No se sabe	■ Probablemente Sí	☐ Sí	☐ Varía		
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	PET	☐ Costo alto	☐ Costo moderado	■ Costo bajo	☐ Ahorro moderado	☐ Ahorro alto	☐ Varía	La opción PET representa un costo bajo. La opción TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis representa un ahorro alto. La opción mejor puntuada fue TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis. .	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
		TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis	☐ Costo alto	☐ Costo moderado	☐ Costo bajo	☐ Ahorro moderado	■ Ahorro alto	☐ Varía		

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	PET	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ■	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐	No se sabe si la opción PET es viable de implementar. La opción TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis es viable de implementar. La opción mejor puntuada fue TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
		TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ■	Varía ☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
PET	☐	☐	☐	☐	☐
TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis	■	☐	■	■	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 13: ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial
Intervención: Quimioterapia
Comparador: R-CHOP
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El linfoma no Hodgkin B de células del Manto alcanza el 6% (3 al 10%) de todos los linfomas no Hodgkin. La edad promedio de presentación son los 63 años y los hombres son afectados hasta cuatro veces más frecuentemente que las mujeres (2:1, 4:1). Aproximadamente un 70% de los pacientes tendrán una enfermedad en estadio IV al momento del diagnóstico, con un frecuente compromiso de la médula ósea, la sangre periférica, el anillo de Waldeyer y todo el tracto gastrointestinal. Esto configura una patología con un pronóstico adverso al diagnóstico con una mediana de supervivencia a 5 años del 25% aproximadamente y en la mayoría de los casos no hay probabilidades de curación. Esto último en personas mayores de 60 años representa un reto al momento de la elección de la terapia, la cual debe ser lo más afectiva posible, al tiempo que sea bien tolerada con el fin de prolongar las variables de supervivencia. De otra parte, en los casos de pacientes menores de 60 años, se pretende aprovechar su mejor condición clínica, la ausencia de comorbilidades y su elegibilidad para tratamientos de mayor intensidad incluido el trasplante de médula ósea; para revertir en cierto modo el pronóstico adverso de la enfermedad en esta población.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ No hay incertidumbre o variabilidad ☐	**Preferencia** / **Alternativas** / **Puntaje** / **%** **1** / Rituximab + quimioterapia / 96 / 95% **2** / Solo quimioterapia / 0 / 0% Más de una alternativa / 5% * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ■ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Supervivencia libre de progresión • Toxicidad	Las razones por las que la calificación global de la evidencia: La cantidad de pacientes con linfoma del manto es insuficiente (intervalo de confianza amplio del único desenlace que presentan) y no es clara la presencia de riesgo de sesgo de desgaste y reporte. Por lo tanto, se reduce la calidad del estudio.
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**CHOP** No ■ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía ☐ **R-CHOP** No ☐ Probablemente No ■ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía ☐	Los efectos deseables de Solo CHOP no sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de R-CHOP sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de R-bendamustina sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de R- FC sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Rituximab + quimioterapia.	Los miembros del panel consideraron que un elemento de discusión importante en esta pregunta es la posibilidad posterior de hacer trasplante, dejando claro el beneficio de esta última. Un miembro del panel aclaró que una de las limitaciones al interpretar la evidencia en esta pregunta es que la terapia CHOP fue elegida estándar de tratamiento de manera arbitraria. Se resaltó que la citarabina ha mostrado ser el medicamento con efectividad en este grupo de pacientes, y a pesar de la baja calidad de la evidencia, los estudios disponibles sugieren que el tratamiento con más beneficio es trasplante luego del tratamiento con citarabina. El panel consideró que la evidencia es suficiente para soportar el uso de los esquemas R-CHOP o R-

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		R-Bendamustina	No ☐	Probablemente No ■	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐		Bendamustine en pacientes no candidatos a trasplante, en tanto que, evidencia de menor calidad, sugiere que en pacientes candidatos a trasplante la conducta con mayor beneficio es combinar rituximab con un esquema que incluya dosis altas de citarabina y posteriormente consolidar con trasplante.
		R-FC	No ■	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐		
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Solo Quimioterapia**	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ■	Ahorro moderado ☐	Ahorro alto ☐	Varía ☐	La opción Solo quimioterapia representa un costo bajo. La opción Rituximab + quimioterapia representa un ahorro moderado. La opción mejor puntuada fue Rituximab + quimioterapia.	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
		Rituximab + quimioterapia	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ☐	Ahorro moderado ☐	Ahorro alto ■	Varía ☐		

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	Solo Quimioterapia	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ■	Sí ☐	Varía ☐	La opción Solo quimioterapia probablemente es viable de implementar. La opción Rituximab + quimioterapia es viable de implementar. La opción mejor puntuada fue Rituximab + quimioterapia.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
		Rituximab + quimioterapia	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ■	Varía ☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Solo quimioterapia	☐	☐	☐	☐	☐
Rituximab + quimioterapia	■	☐	■	■	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 14. ¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 14: ¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial
Intervención: Mantenimiento
Comparador: No mantenimiento
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: En consideración a los buenos resultados obtenidos en otras variantes histológicas de Linfoma no Hodgkin como en el caso del tipo Folicular con terapias de mantenimiento y, teniendo en cuenta el pronóstico adverso anotado en la introducción de preguntas previas del Linfoma no Hodgkin B de Células del Manto, cuyas posibilidades de curación son escasas, se plantea la pregunta acerca de este tipo de terapias con carácter de mantenimiento de las respuestas pos tratamiento inicial.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema de salud es una prioridad?**	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ No hay incertidumbre o variabilidad ☐	**Preferencia** / **Alternativas** / **Puntaje** / **%** **1** / Mantenimiento / 66 / 95% **2** / No mantenimiento / 0 / 0% Más de una alternativa / 5% * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	☐ No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Tasa de Remisión • Eventos adversos • Supervivencia global	Las razones por las que la calificación global de la evidencia: Razones calidad baja: Los resultados para el grupo de linfoma del manto no se muestran completos ni diferenciados de los resultados de pacientes con linfoma folicular. No son claros los tamaños de muestra para linfoma del manto. En los resultados finales no tienen en cuenta 10 pacientes tratados previamente con FCM
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Mantenimiento** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía **No Mantenimiento** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía	Los efectos deseables de Mantenimiento probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de No mantenimiento probablemente no sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Mantenimiento.	Se acordó que existe evidencia de alta calidad que muestra beneficio en dar tratamiento de mantenimiento, no obstante, se evidenció muy mala tolerancia al interferón y mejores resultados riego – beneficio con rituximab. Los miembros del panel aclararon que esta pregunta incluye solamente pacientes quienes no son candidatos a trasplante. Se acordó que el mantenimiento que se debe tener en cuenta va hasta progresión o dos años libre de progresión.

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Mantenimiento**	☐ Costo alto	☐ Costo moderado	☐ Costo bajo	■ Ahorro moderado	☐ Ahorro alto	☐ Varía	La opción Mantenimiento representa un ahorro moderado. La opción No mantenimiento representa un costo bajo. La opción mejor puntuada fue Mantenimiento. .	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
		NO Mantenimiento	☐ Costo alto	☐ Costo moderado	■ Costo bajo	☐ Ahorro moderado	☐ Ahorro alto	☐ Varía		
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	**Mantenimiento**	☐ No	☐ Probablemente No	☐ No se sabe	■ Probablemente Sí	☐ Sí	☐ Varía	La opción Mantenimiento probablemente es viable de implementar. Se consideró que la opción No mantenimiento no aplica para evaluación de implementación.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos cetros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
		No Mantenimiento	☐ No	☐ Probablemente No	☐ No se sabe	☐ Probablemente Sí	☐ Sí	☐ Varía		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Mantenimiento	■	□	■	■	□
No mantenimiento	□	□	□	□	□

* Intervención mejor calificada

Pregunta 15. ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta15: ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto en primera remisión
Intervención: Quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea
Comparador: Quimioterapia
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: De acuerdo a diversa información científica disponible y en consideración nuevamente al pronóstico adverso del linfoma no Hodgkin B de células del manto anotado en introducciones anteriores, se ha propuesto la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en pacientes en primera remisión de la enfermedad. La percepción y práctica clínica general respaldada por varios estudios de fase II indica que en los pacientes con criterios cumplidos para la realización del procedimiento, este tiene efectos benéficos en las diferentes variables de supervivencia. Un estudio antiguo realizado por Vandenberghe y colaboradores, y otros más recientes de Dreyling y Till con colaboradores, demostraron además que los mejores beneficios se obtienen en pacientes en primera remisión de la enfermedad.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

<table>
<tr><th></th><th>CRITERIO</th><th>JUICIO</th><th>EVIDENCIA</th><th>CONSIDERACIONES ADICIONALES</th></tr>
<tr><td>PROBLEMA</td><td>¿El problema de salud es una prioridad?</td><td colspan="3">El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.</td></tr>
<tr><td>VALORES Y PREFERENCIAS</td><td>¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?</td><td>Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐
Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐
Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐
No hay incertidumbre o variabilidad importantes ■
No hay incertidumbre o variabilidad ☐</td><td colspan="2"><table><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%</th></tr><tr><td>1</td><td>Quimioterapia + trasplante autólogo de médula ósea</td><td>110</td><td>95%</td></tr><tr><td>2</td><td>Quimioterapia</td><td>25</td><td>5%</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>0%</td></tr></table>* Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita</td></tr>
<tr><td>BALANCE RIESGO – BENEFICIO</td><td>¿Cuál es el balance global de la evidencia?</td><td>No hay estudios incluidos ☐
Muy bajo ☐
Bajo ■
Moderado ☐
Alto ☐</td><td>Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron:
• Supervivencia global
• Supervivencia libre de recaida
• Eventos adversos</td><td>Las razones por las que la calificación global de la evidencia:

Existen limitaciones porque no se incluye uno de los desenlaces de la pregunta PICO (supervivencia libre de recaída) y porque no existe información del por qué los resultados de supervivencia global no se analizan a un tiempo suficiente. Además, la mayoría de los intervalos de confianza son amplios ya que los tamaños de muestra para las comparaciones de subgrupos parecen ser insuficientes.</td></tr>
</table>

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Quimioterapia + trasplante autólogo de médula ósea** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ■ Sí ☐ Varía **Quimioterapia** ☐ No ■ Probablemente No ☐ No se sabe ☐ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía	Los efectos deseables de Quimioterapia + trasplante autólogo de médula ósea sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables de Quimioterapia probablemente sobrepasan los no deseables. La opción mejor puntuada fue Quimioterapia + trasplante autólogo de médula ósea.	La evidencia identificada para responder esta pregunta no es de buena calidad, no obstante los expertos del panel acordaron que con base en los resultados de los estudios existentes, se sugiere un beneficio de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea, en pacientes en primera remisión completa que recibieron tratamiento de primera línea con rituximab más quimioterapia.
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Quimioterapia + trasplante autólogo de médula ósea** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ■ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía **Quimioterapia** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ☐ Costo bajo ■ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía	La opción Quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea representa un costo bajo. La opción Quimioterapia representa un ahorro moderado. La opción mejor puntuada fue Quimioterapia. .	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
IMPLEMENTACIÓN	¿La opción es viable de implementar?	**Quimioterapia + trasplante autólogo de médula ósea**	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐	La opción Quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea probablemente es viable de implementar. La opción Quimioterapia probablemente es viable de implementar. Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
		Quimioterapia	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia + trasplante autólogo de médula ósea	■	☐	■	☐	■
Quimioterapia	☐	☐	☐	■	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 16. ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 16: ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto en primera recaída
Intervención: Quimioterapia y trasplante alogénico
Comparador: Quimioterapia y radioinmunoterapia, quimioterapia
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El linfoma no Hodgkin B de células del Manto alcanza el 6% (3 al 10%) de todos los linfomas no Hodgkin. La edad promedio de presentación son los 63 años y los hombres son afectados hasta cuatro veces más frecuentemente que las mujeres (2:1, 4:1). Aproximadamente un 70% de los pacientes tendrán una enfermedad en estadio IV al momento del diagnóstico, con un frecuente compromiso de la médula ósea, la sangre periférica, el anillo de Waldeyer y todo el tracto gastrointestinal. Esto configura una patología con un pronóstico adverso al diagnóstico con una mediana de supervivencia a 5 años del 25% aproximadamente y en la mayoría de los casos no hay probabilidades de curación. Por lo anterior, se hace necesario definir terapias de segunda línea dada la alta probabilidad de los pacientes de presentar recaídas.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	Hay incertidumbre o variabilidad importantes ■ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad ☐	<table><tr><th>Preferencia</th><th>Alternativas</th><th>Puntaje</th><th>%</th></tr><tr><td>1</td><td>Quimioterapia + Radioinmunoterapia</td><td>49</td><td>0%</td></tr><tr><td>2</td><td>Quimioterapia</td><td>49</td><td>0%</td></tr><tr><td>3</td><td>Quimioterapia + Trasplante alogénico</td><td>44</td><td>20 %</td></tr><tr><td colspan="3">Más de una alternativa</td><td>80 %</td></tr></table>* Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☐ Alto ☐	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: • Supervivencia global • Supervivencia libre de recaída • Tasa de remisión completa • Tasa de recaída • Supervivencia global de acuerdo a factores pronósticos • Eventos adversos	Razones que dieron la calificación global de la evidencia. Asignación no enmascarada Sesgos de información y selección no controlados. Varios de los resultados derivaron de análisis de subgrupos
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**Quimioterapia + Trasplante alogénico** No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ■ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía ☐	No se sabe si los efectos deseables de Quimioterapia + Trasplante alogénico sobrepasan los no deseables. No se sabe si los efectos deseables de Quimioterapia + Radioinmunoterapia sobrepasan los no deseables. No se sabe si los efectos deseables de Quimioterapia sobrepasan los no deseables.	La evidencia es muy limitada para emitir una recomendación basada en la evidencia. El panel de expertos consideró que a pesar de que en la práctica se han utilizado muchos medicamentos, no existe una alternativa de tratamiento que haya mostrado ser mejor que otra en esta población. Se sugirió recomendar el uso de esquemas de acuerdo a la experiencia del médico tratante.

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Quimioterapia + Radioinmunoterapia	☐ No	☐ Probablemente No	■ No se sabe	☐ Probablemente Sí	☐ Sí	☐ Varía	Las tres opciones fueron igualmente puntuadas.	
		Quimioterapia	☐ No	☐ Probablemente No	■ No se sabe	☐ Probablemente Sí	☐ Sí	☐ Varía		
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**Quimioterapia + Trasplante alogénico**	☐ Costo alto	☐ Costo moderado	■ Costo bajo	☐ Ahorro moderado	☐ Ahorro alto	☐ Varía	La opción Quimioterapia + Trasplante alogénico representa un costo bajo. La opción Quimioterapia + Radioinmunoterapia representa un costo bajo. La opción Quimioterapia	El panel no consideró que existieran elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.

	CRITERIO	JUICIO						EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Quimioterapia + Radioinmunoterapia	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ■	Ahorro moderado ☐	Ahorro alto ☐	Varía ☐	representa un costo bajo. Las tres opciones fueron igualmente puntuadas.	
		Quimioterapia	Costo alto ☐	Costo moderado ☐	Costo bajo ■	Ahorro moderado ☐	Ahorro alto ☐	Varía ☐		
IMPLEMENTACIÓN	**¿La opción es viable de implementar?**	**Quimioterapia + Trasplante alogénico**	No ☐	Probablemente No ☐	No se sabe ■	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐	No se sabe si la opción Quimioterapia + Trasplante alogénico es viable de implementar. La opción Quimioterapia + Radioinmunoterapia probablemente no es viable de implementar. La opción Quimioterapia probablemente es viable de implementar. La opción mejor puntuada fue Quimioterapia.	Los miembros del panel consideraron que en el proceso de atención de pacientes con linfoma, existen barreras generales para la implementación de las recomendaciones de la guía. Las barreras consideradas fueron: la fragmentación de la atención de los pacientes en diversos centros; el bajo número en el país, de especialistas adecuadamente entrenados, así como su concentración en ciudades grandes; las limitaciones técnicas en muchas instituciones prestadoras de servicios de salud; la dificultad para lograr el seguimiento de los pacientes por mínimo 2 años, la baja calidad de los servicios de laboratorio en muchos centros; el proceso lento y complicado de autorización de algunas tecnologías por no estar incluidas en los planes de beneficios del sistema de salud colombiano; y la no
		Quimioterapia + Radioinmunoterapia	No ☐	Probablemente No ■	No se sabe ☐	Probablemente Sí ☐	Sí ☐	Varía ☐		

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		Quimioterapia	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía		aprobación INVIMA para algunas indicaciones de tecnologías incluidas en el manejo de este grupo de patologías.
			☐	☐	☐	■	☐	☐		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Quimioterapia + Trasplante alogénico	☐	☐	■	■	☐
Quimioterapia + Radioinmunoterapia	■	☐	■	■	☐
Quimioterapia	■	☐	■	■	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta 17: ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio favorable?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable
Intervención: Quimioterapia ABVD+ Radioterapia
Comparador: Quimioterapia ABVD
Ámbito: Atención hospitalaria especializada

Introducción: El Linfoma Hodgkin (LH) es una forma de enfermedad maligna del tejido linfático que representa aproximadamente 0.7% de todos los tipos de cáncer, con cerca de 59.000 casos nuevos por año a nivel mundial (1). La incidencia tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia entre los 20 y los 24 años y un segundo pico en pacientes mayores de 60 años.
El pronóstico de los pacientes con LH ha mejorado en los últimos años y se considera que esta enfermedad es altamente curable con el tratamiento con quimioterapia combinada y en algunos casos con la adición de radioterapia.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema de salud es una prioridad?**	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		
VALORES Y PREFERENCIAS	**¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?**	☐ Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad	**Preferencia** / **Alternativas** / **Puntaje** / **%*** **1** / Qumioterapia ABVD + radioterapia / 60 / 0% **2** / Qumioterapia ABVD / 60 / 0% 100% * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	**¿Cuál es el balance global de la evidencia?**	☐ No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ■ Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Tasa de respuesta completa Tasa de remisión completa Eventos adversos	Las razones por las que se consideró como alta la calificación global de la evidencia fueron: selección de estudios aleatorizados, resultados homogéneos y precisos, hay reporte de intervalos de confianza en la mayoría de los estudios, y un número significativo de eventos adversos observados.

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**ABVD + RADIOTERAPIA** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ■ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía **Quimioterapia ABVD** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ■ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía	Los efectos deseables de quimioterapia ABVD+radioterapia probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables quimioterapia ABVD de probablemente sobrepasan los no deseables. Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	La evidencia del tratamiento en adultos es muy limitada. En los estudios encontrados, los resultados reportados en referencia a las tasas de remisión, supervivencia y mortalidad asociada al tratamiento son similare. Se consideró que se debe recomendar que la escogencia del tratamiento esté basada en la experiencia que tenga el centro de referencia en hematología y la disponibilidad de los medicamentos en el país. Se comentó que es importante mejorar el seguimiento de los pacientes para conocer la respuesta a los diferentes esquemas y publicar los resultados de cada centro con los esquemas que utilizan.
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	**ABVD + RADIOTERAPIA** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ☐ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía **Quimioterapia ABVD** ☐ Costo alto ☐ Costo moderado ☐ Costo bajo ☐ Ahorro moderado ☐ Ahorro alto ☐ Varía	Las dos opciones fueron igualmente puntuadas.	Se considera que no existen elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Tratamiento del Linfoma Hodgkin con Quimioterapia ABVD + radioterapia	■	□	■	□	□
Tratamiento del Linfoma Hodgkin con Quimioterapia ABVD	□	□	□	□	■

* Intervención mejor calificada

Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado?

De la evidencia a la recomendación

Pregunta: ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio desfavorable y avanzado?
Población: Individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado
Intervención: Quimioterapia ABVD +/- radioterapia
Comparador: Quimioterapia BEACOPP +/- radioterapia, Quimioterapia Stanford V
Ámbito: Atención hospitalaria especializada
Introducción: El Linfoma Hodgkin (LH) es una forma de enfermedad maligna del tejido linfático que representa aproximadamente 0.7% de todos los tipos de cáncer, con cerca de 59.000 casos nuevos por año a nivel mundial (1). La incidencia tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia entre los 20 y los 24 años y un segundo pico en pacientes mayores de 60 años. El pronóstico de los pacientes con LH ha mejorado en los últimos años y se considera que esta enfermedad es altamente curable con el tratamiento con quimioterapia combinada y en algunos casos con la adición de radioterapia.

Consideraciones de sub-grupos: Ninguna

Juicios

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	¿El problema de salud es una prioridad?	El Ministerio de la Protección Social, como resultado de un proceso interno de priorización, consideró este tema como una prioridad para el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) colombiano.		

	CRITERIO	JUICIO	EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
VALORES Y PREFERENCIAS	¿Hay variabilidad o incertidumbre respecto a los valores y preferencias de los pacientes?	☐ Hay incertidumbre o variabilidad importantes ☒ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad importantes ☐ No hay incertidumbre o variabilidad	**Preferencia** / **Alternativas** / **Puntaje** / **%*** **1** / Qumioterapia ABVD + radioterapia / 30 / 0% **2** / Quimioterapia BEACOPP +/- radioterapia / 30 / 0% **3** / Quimioterapia Stanford V / 30 / 0% 100% * Porcentaje de pacientes que puntuaron la opción como su favorita	
BALANCE RIESGO – BENEFICIO	¿Cuál es el balance global de la evidencia?	☐ No hay estudios incluidos ☐ Muy bajo ☐ Bajo ☐ Moderado ☒ Alto	Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron: Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Tasa de respuesta completa Tasa de remisión completa Eventos adversos	Las razones por las que se consideró como alta la calificación global de la evidencia fueron: selección de estudios aleatorizados, resultados homogéneos y precisos, hay reporte de intervalos de confianza en la mayoría de los estudios, y un número significativo de eventos adversos observados.
	¿Los efectos deseables sobrepasan los indeseables?	**ABVD + RADIOTERAPIA** ☐ No ☐ Probablemente No ☐ No se sabe ☒ Probablemente Sí ☐ Sí ☐ Varía	Los efectos deseables de quimioterapia ABVD+radioterapia probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables quimioterapia BEACOPP+radioterapia de probablemente sobrepasan los no deseables. Los efectos deseables quimioterapia Stanford V de probablemente sobrepasan los no deseables	La evidencia del tratamiento en adultos es muy limitada. Se consideró que se debe recomendar que la escogencia del tratamiento esté basada en la experiencia que tenga el centro de referencia en hematología y la disponibilidad de los medicamentos en el país. Se comentó que es importante mejorar el seguimiento de los pacientes para conocer la respuesta a los diferentes esquemas y publicar los resultados de

	CRITERIO	JUICIO							EVIDENCIA	CONSIDERACIONES ADICIONALES
		BEACOPP +/- RADIOTERAPIA	No	Probablemente No	No se sabe	Probablemente Sí	Sí	Varía	Las tres opciones fueron igualmente puntuadas.	cada centro con los esquemas que utilizan.
	¿Qué tan alto es el costo incremental relativo al beneficio neto?	ABVD + RADIOTERAPIA	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía	Las tres opciones fueron igualmente puntuadas.	Se considera que no existen elementos de discusión en cuanto al uso de recursos de las alternativas evaluadas.
		BEACOPP +/- RADIOTERAPIA	Costo alto	Costo moderado	Costo bajo	Ahorro moderado	Ahorro alto	Varía		

Resumen de juicios

Intervenciones	Valores y preferencias*	Certeza de la evidencia de los efectos*	Balance de los efectos*	Uso de recursos/costo efectividad*	Viabilidad*
Tratamiento del Linfoma Hodgkin con Quimioterapia ABVD + radioterapia	■	□	■	■	□
Tratamiento del Linfoma Hodgkin con Quimioterapia BEACOPP+/- radioterapia	□	□	□	□	■

* Intervención mejor calificada

10.12. Anexo 12. Indicadores

LINFOMA	Recomendación trazadora	Nombre del Indicador	Definición	Numerador	Denominador	Fuente	Forma de Medición	Periodicidad	Meta	Tipo de Indicador	Cumplimiento en los criterios de calidad (Tabla 40)
Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) (C837)	Se recomienda el uso de PET/CT (879112) realizado al final de tratamiento, ya que identifica los pacientes con una menor EFS con un alto valor predictivo negativo. En consideración del bajo valor predictivo positivo de la prueba, a todos los pacientes con PET/CT (879112) positivo al final del tratamiento se les debe realizar un estudio diagnóstico	Proporción de uso de PET/CT	Hace relación a la solicitud de PET/CT en todos los pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento	Pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento a quienes se solicita PET/CT	Pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si
		Proporción de uso de estudios diagnósticos adicionales	Hace relación a la solicitud estudios diagnósticos adicionales, como por ejemplo biopsia, en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento y que tienen PET/CT positivo.	Número de pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento y que tienen PET/CT (879112) positivo a los que se les solicitan estudios diagnósticos adicionales	Pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, que finalizan tratamiento y que tienen PET/CT positivo	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2015	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

	adicional (ie. biopsia)										
	Se recomienda la realización de trasplante autólogo (410100) en pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate	Proporción de trasplante autólogo	Hace relación a la realización de trasplante autólogo (410100) en pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada.	Número de pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada, que son sometidos a trasplante autólogo (410100)	Total de pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2017	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si
Folicular (C829)	Se recomienda el tratamiento con el régimen de bendamustine (L01AA09) en combinación con rituximab (L01XC02) en pacientes adultos con linfoma	Tratamiento en pacientes con Linfoma folicular y contraindicación de antraciclinas	Hace relación al tratamiento recomendado para pacientes con linfoma folicular, que tienen contraindicación para el uso de antraciclinas	Total de pacientes con linfoma folicular que tienen contraindicación de antraciclinas, que reciben tratamiento según la recomendación dada.	Total de pacientes con linfoma folicular que tienen contraindicación de antraciclinas	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2018	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

	folicular sintomático y que presenta alguna contraindicación para el uso de antraciclinas o un riesgo elevado de complicaciones infecciosas, porque dicho esquema se relaciona con menor toxicidad.										
	Se recomienda la realización de trasplante autólogo (410100) en pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en enfermedad refractaría al tratamiento inicial o en recaída y que tengan respuesta al tratamiento de rescate porque mejora la superviviencia	Proporción de trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractarios	Hace referencia a los pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en recaída o refractarios al tratamiento inicial, a los que se les realiza trasplante autólogo (410100)	Número de pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en recaída o refractarios al tratamiento inicial y que tienen respuesta a una terapia de rescate y que son sometidos a un trasplante autólogo (410100)	Total de pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en recaída o refractarios al tratamiento inicial y que tienen respuesta a una terapia de rescate	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2019	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

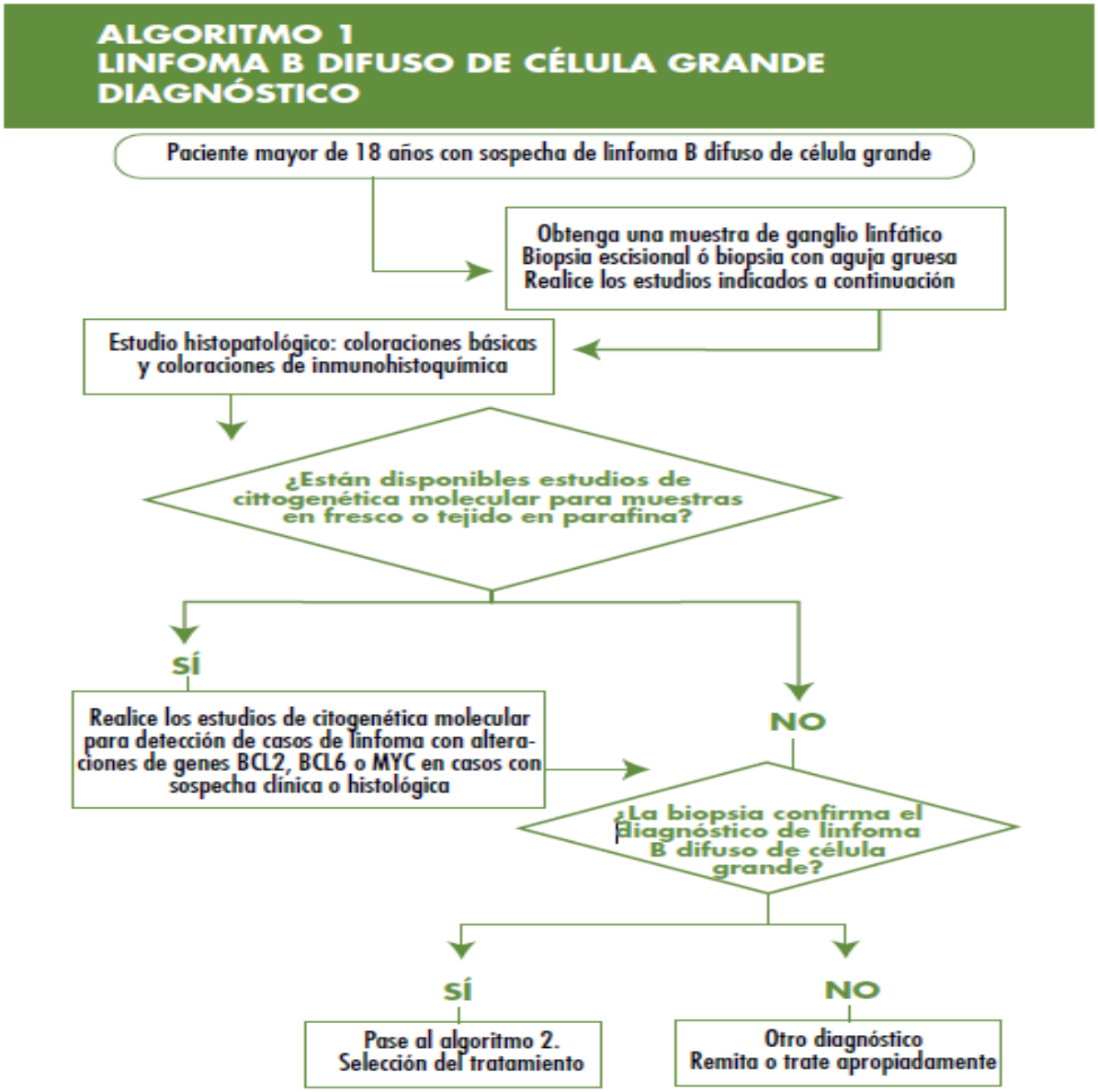
	libre de enfermedad.										
	Se sugiere el mantenimiento con rituximab (L01XC02) a una dosis 375 mg/m2 IV cada 8 semanas por 4 dosis, iniciado al día 30 del trasplante en pacientes adultos con linfoma folicular sometidos a dosis altas de quimioterapia esquema BEAM y trasplante autólogo (410100) de progenitores hematopoyéticos (410100).	Proporción de uso de terapia de mantenimiento	Hace referencia a la proporción de uso de terapia de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular, que reciben dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo.	Total de pacientes con linfoma folicular que son sometidos a dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, a quienes se suministra terapia de mantenimiento según la recomendación dada.	Total de pacientes con linfoma folicular que son sometidos a dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	EPS según reports de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2020	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si
Linfoma del manto	Se recomienda el mantenimiento con rituximab (L01XC02) cada 2 meses hasta la progresión en	Proporción de pacientes en mantenimiento con rituximab	Hace referencia a la proporción de pacientes con linfoma de células del manto no candidatos a	Número de pacientes con linfoma de células del manto (C85) no candidatos a trasplante en mantenimiento	Total de pacientes con linfoma de células del manto (C85) no candidatos a trasplante y que tuvieron	EPS según reports de IPS de la red	Bases de datos institucionales RIPS Resolución	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 %	Proceso	Si

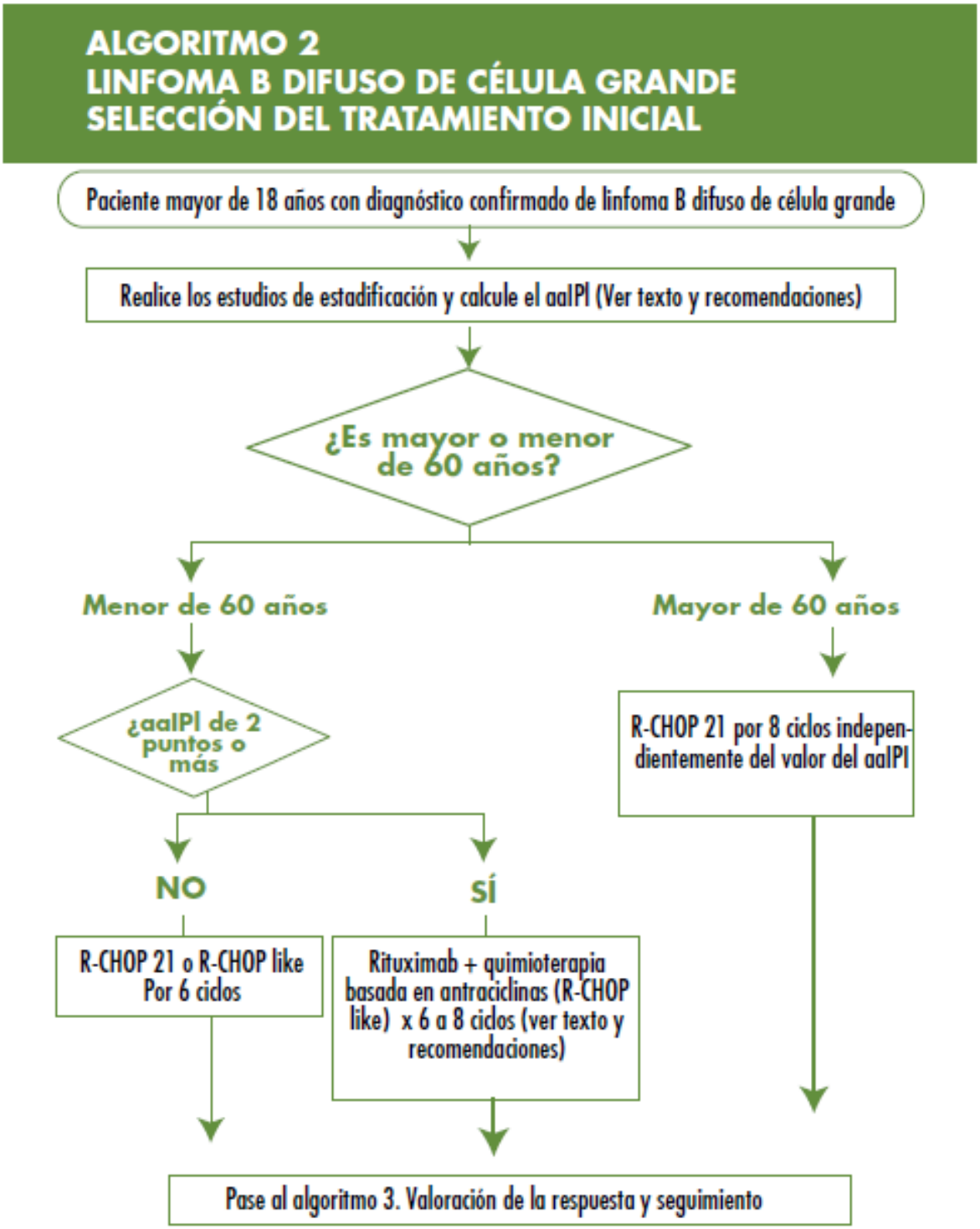
	pacientes con linfoma de células del manto (C85) no candidatos a trasplante y que tuvieron respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia mas rituximab (L01XC02)		trasplante, que se encuentran en mantenimiento con rituximab (L01XC02) .	con rituximab (L01XC02) cada 2 meses	respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia más rituximab (L01XC02)	adscrita	247 de 2022		año 3		
	Se sugiere la consolidación con trasplante autólogo (410100) en pacientes con linfoma del manto (C85) luego de tratamiento de primera línea con rituximab (L01XC02) mas quimioterapia en primera remisión completa	Proporción de trasplante autólogo en pacientes con linfoma del manto	Hace referencia a la proporción de pacientes con linfoma de células del manto (C85) que reciben consolidación con trasplante autólogo (410100)	Total de pacientes con linfoma de células del manto (C85) que han recibido tratamiento de primera línea con rituximab (L01XC02) más quimioterapia en primera remisión completa y que reciben la consolidación con trasplante autólogo (410100)	Total de pacientes con linfoma de células del manto (C85) que han recibido tratamiento de primera línea con rituximab (L01XC02) más quimioterapia en primera remisión completa	EPS según reports de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2023	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

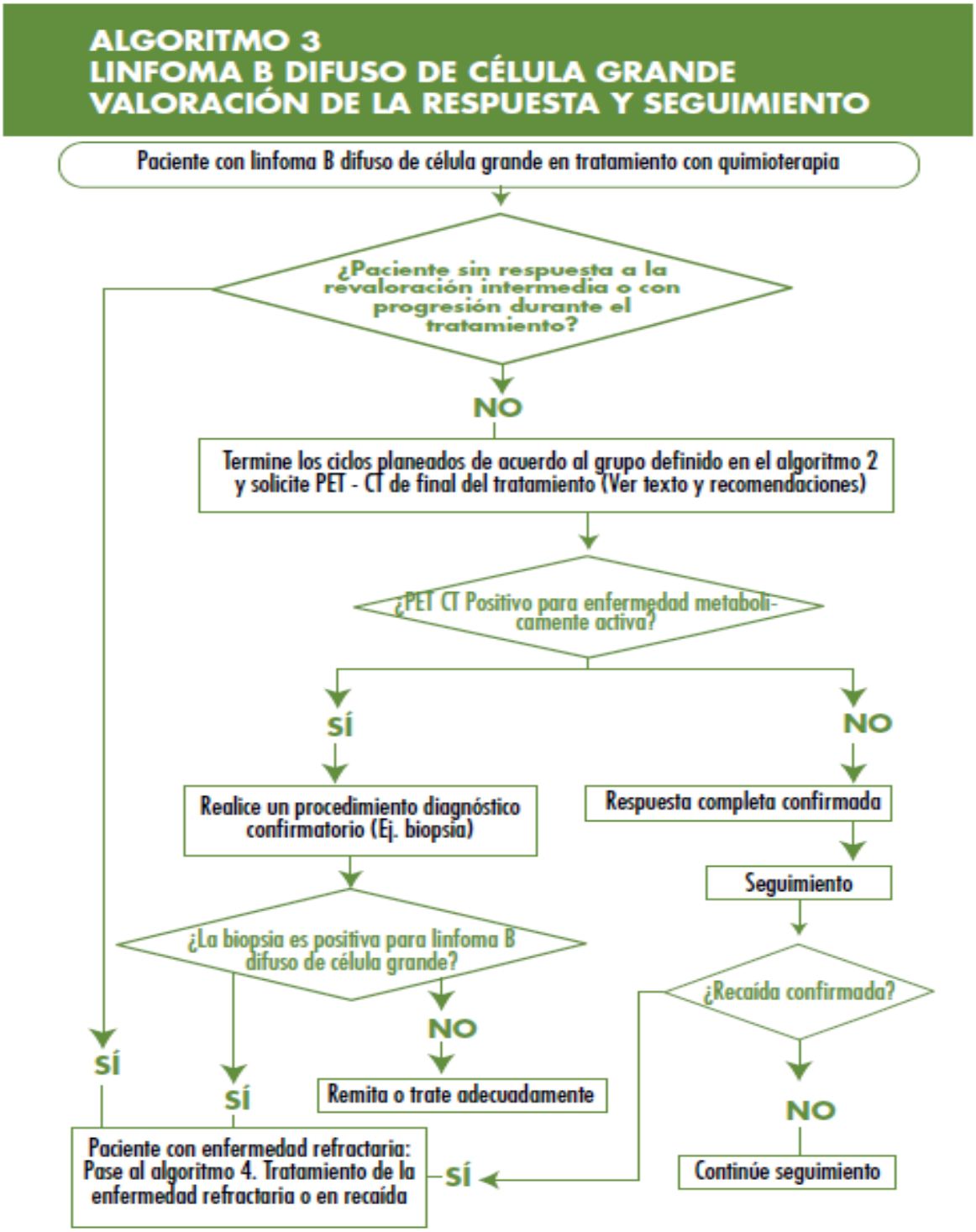
Hodgkin (C81)	Se recomienda en pacientes con Linfoma Hodgkin (C81) en estadio temprano desfavorable, el tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 30 Gy.	Tratamiento en pacientes con Linfoma Hodgkin en estadío temprano desfavorable	Hace relación al uso de tratamiento con quimioterapia seguida de radioterapia en pacientes con Linfoma Hodgkin en estadío temprano desfavorable.	Total de pacientes con Linfoma Hodgkin en estadío temprano desfavorable que son tratados con quimioterapia seguida de radioterapia, según la recomendación dada	Total de pacientes con Linfoma Hodgkin en estadío temprano desfavorable	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2024	Anual	60% año 1, 75% año 2; 100 % año 3	Proceso	Si

10.13. Anexo 13. Algoritmos de manejo

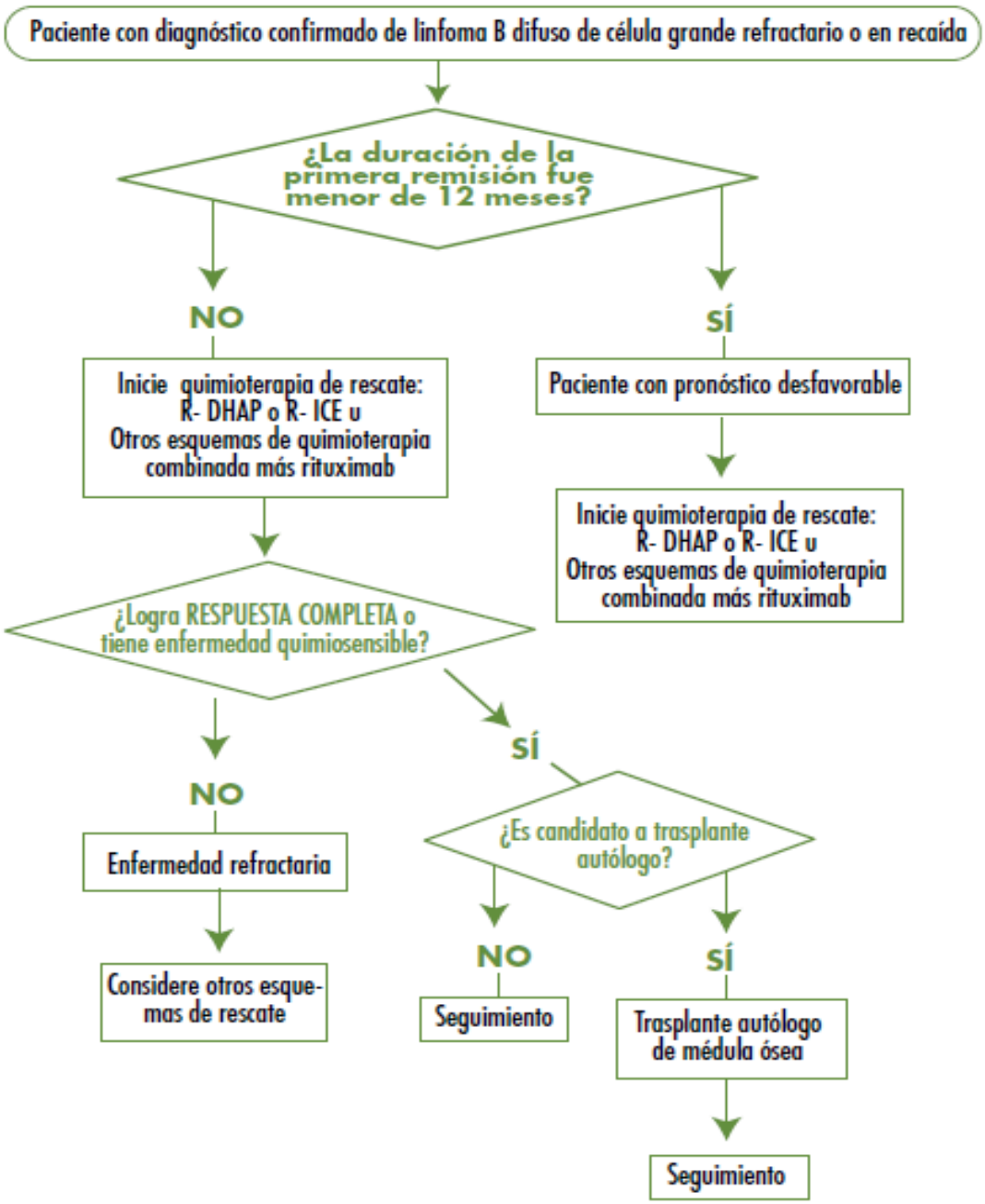
10.13.1. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento linfoma B difuso de célula grande

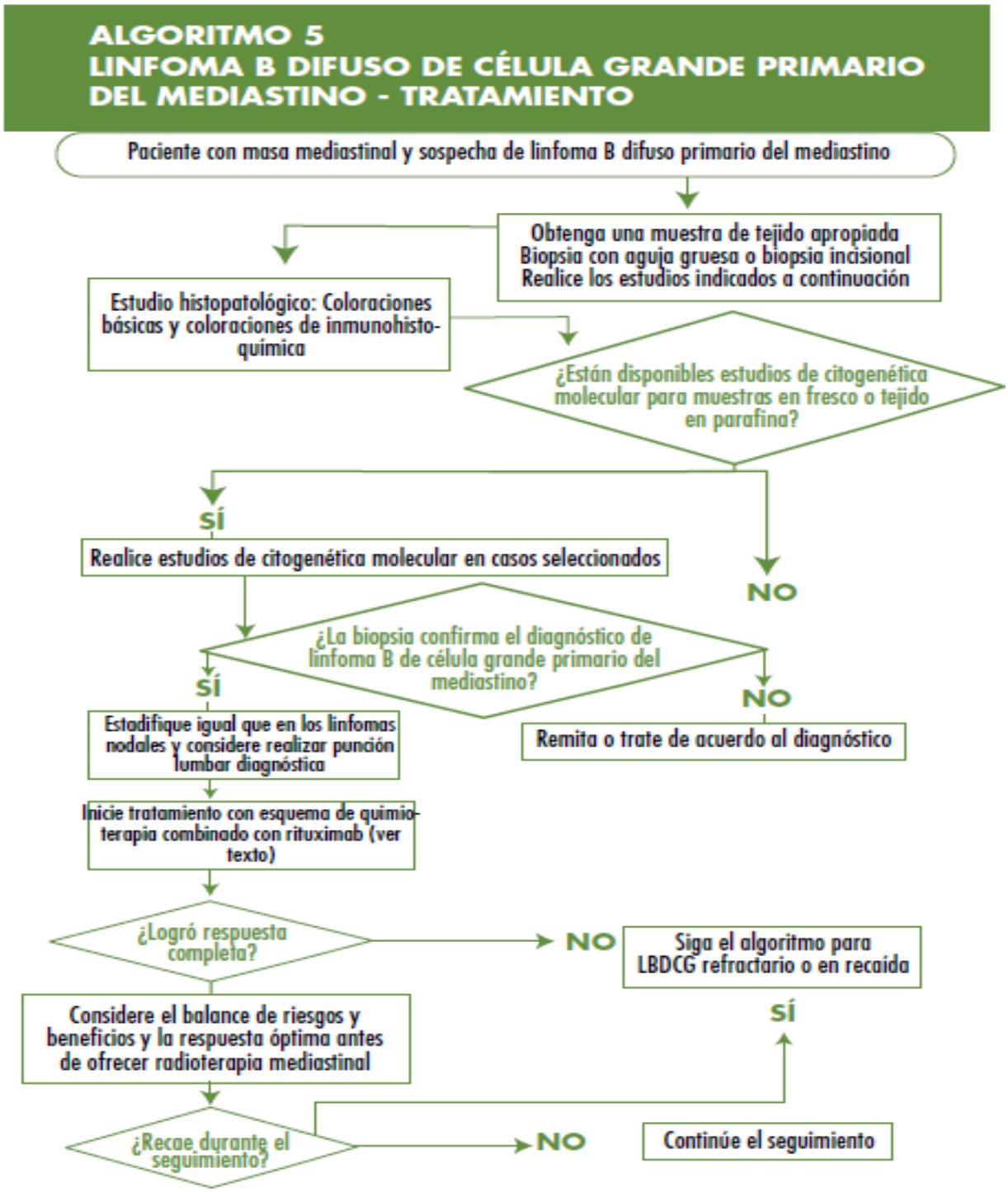


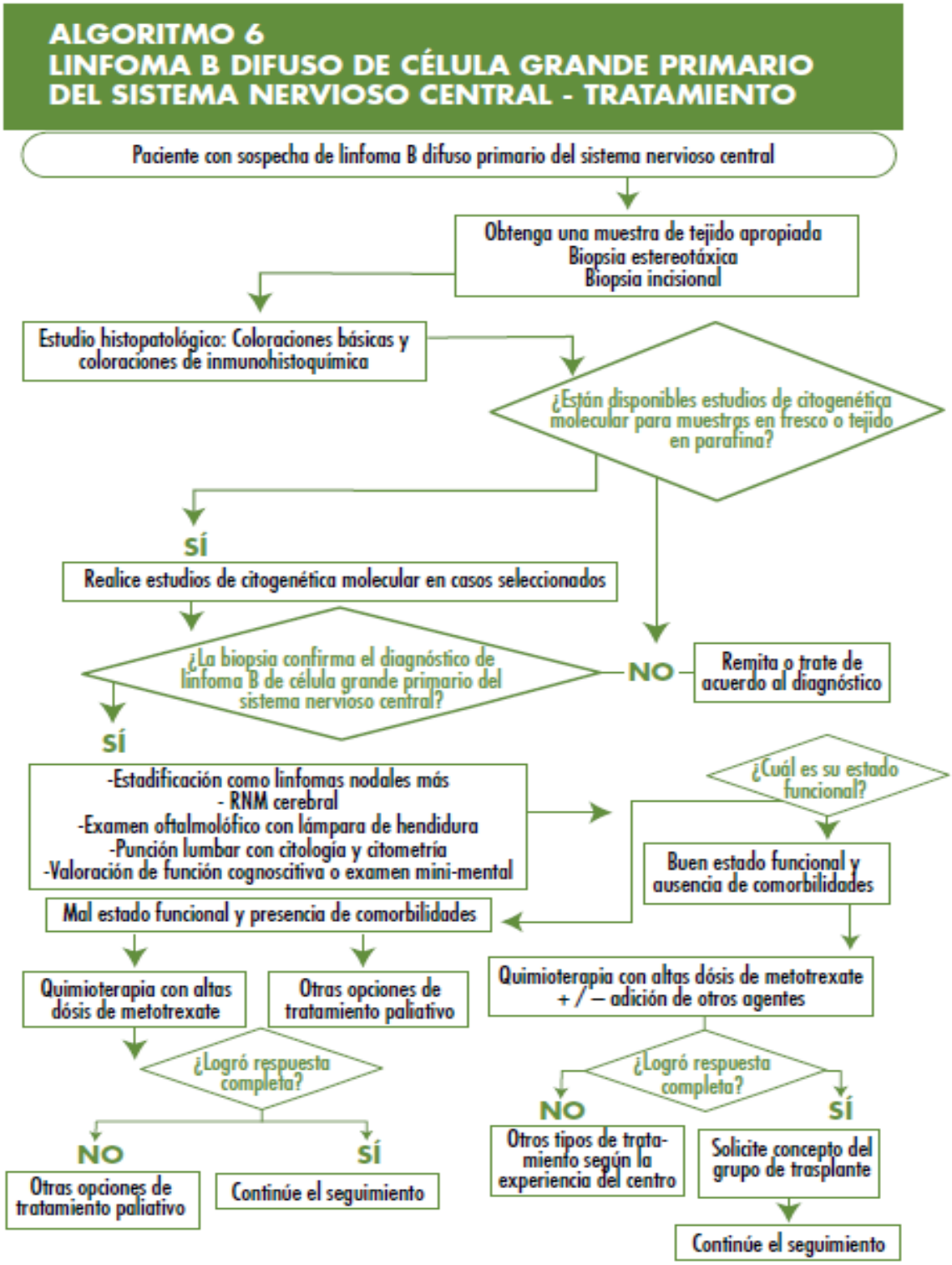

ALGORITMO 2
LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE
SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL
Paciente mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de célula grande
Realice los estudios de estadificación y calcule el aaIPI (Ver texto y recomendaciones)
¿Es mayor o menor de 60 años?
Menor de 60 años
Mayor de 60 años
¿aaIPI de 2 puntos o más
R-CHOP 21 por 8 ciclos independientemente del valor del aaIPI
NO
SÍ
R-CHOP 21 o R-CHOP like Por 6 ciclos
Rituximab + quimioterapia basada en antraciclinas (R-CHOP like) x 6 a 8 ciclos (ver texto y recomendaciones)
Pase al algoritmo 3. Valoración de la respuesta y seguimiento


ALGORITMO 3
LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE
VALORACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO
Paciente con linfoma B difuso de célula grande en tratamiento con quimioterapia
¿Paciente sin respuesta a la revaloración intermedia o con progresión durante el tratamiento?
NO
Termine los ciclos planeados de acuerdo al grupo definido en el algoritmo 2 y solicite PET - CT de final del tratamiento (Ver texto y recomendaciones)
¿PET CT Positivo para enfermedad metabolicamente activa?
SÍ
NO
Realice un procedimiento diagnóstico confirmatorio (Ej. biopsia)
Respuesta completa confirmada
Seguimiento
¿La biopsia es positiva para linfoma B difuso de célula grande?
¿Recaída confirmada?
NO
SÍ
SÍ
Remita o trate adecuadamente
NO
Paciente con enfermedad refractaria: Pase al algoritmo 4. Tratamiento de la enfermedad refractaria o en recaída
SÍ
Continúe seguimiento

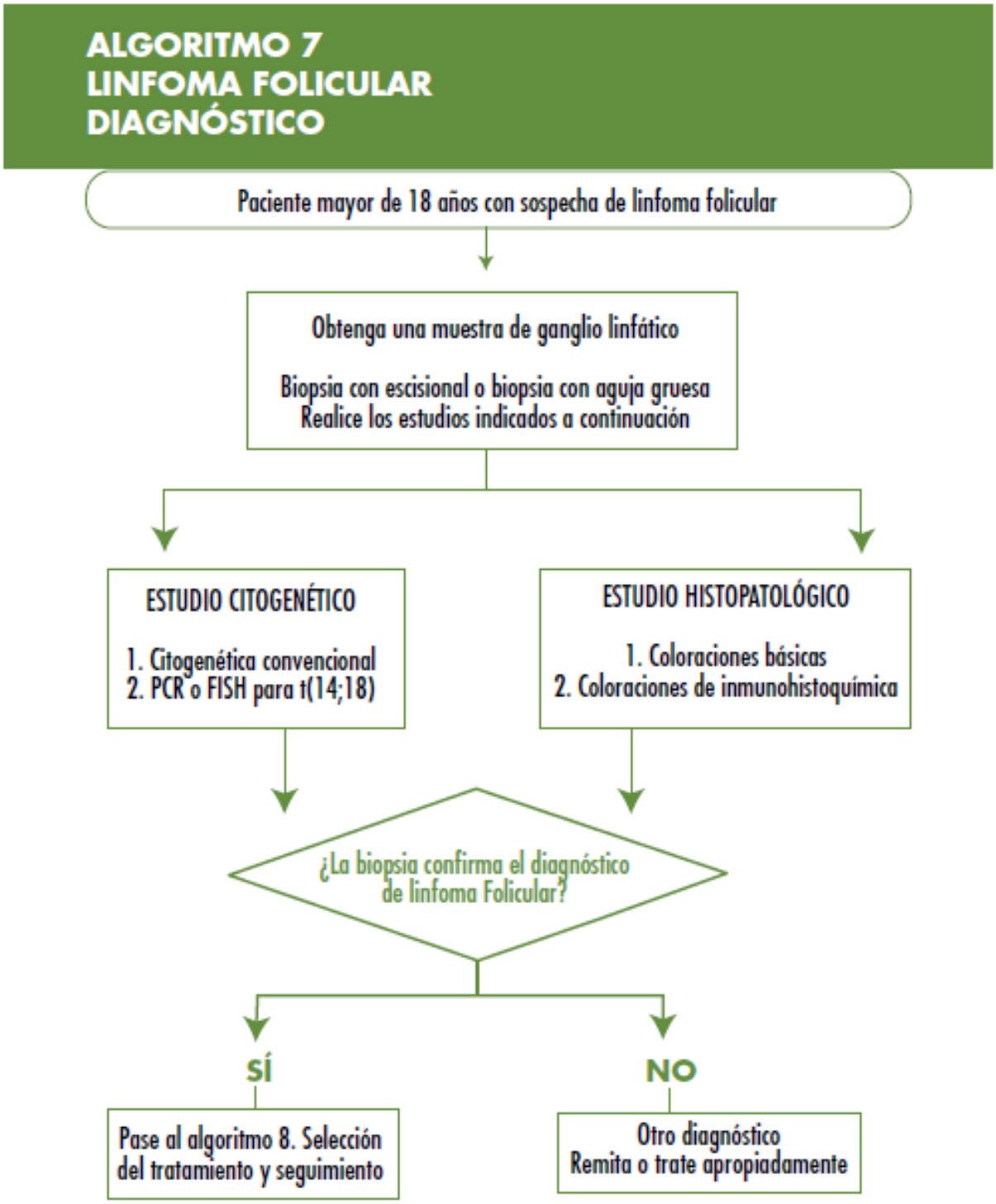
ALGORITMO 4
LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE ENFERMEDAD REFRACTARIA O EN RECAÍDA

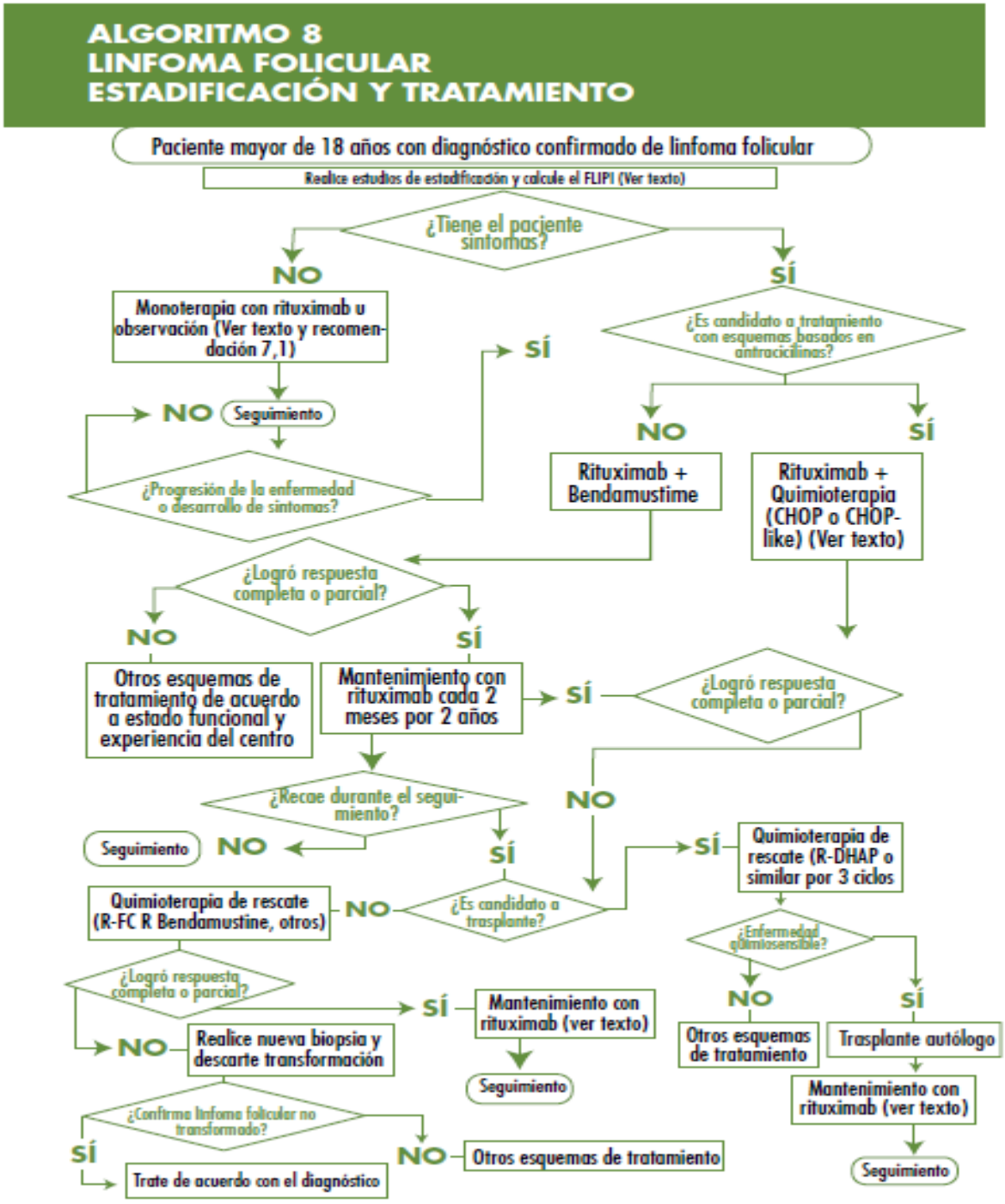



ALGORITMO 5
LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE PRIMARIO DEL MEDIASTINO - TRATAMIENTO
Paciente con masa mediastinal y sospecha de linfoma B difuso primario del mediastino
Obtenga una muestra de tejido apropiada Biopsia con aguja gruesa o biopsia incisional Realice los estudios indicados a continuación
Estudio histopatológico: Coloraciones básicas y coloraciones de inmunohisto-química
¿Están disponibles estudios de citogenética molecular para muestras en fresco o tejido en parafina?
SÍ
Realice estudios de citogenética molecular en casos seleccionados
NO
¿La biopsia confirma el diagnóstico de linfoma B de célula grande primario del mediastino?
SÍ
NO
Estadifique igual que en los linfomas nodales y considere realizar punción lumbar diagnóstica
Remita o trate de acuerdo al diagnóstico
Inicie tratamiento con esquema de quimio-terapia combinado con rituximab (ver texto)
¿Logró respuesta completa?
NO
Siga el algoritmo para LBDCG refractario o en recaída
SÍ
Considere el balance de riesgos y beneficios y la respuesta óptima antes de ofrecer radioterapia mediastinal
¿Recae durante el seguimiento?
NO
Continúe el seguimiento

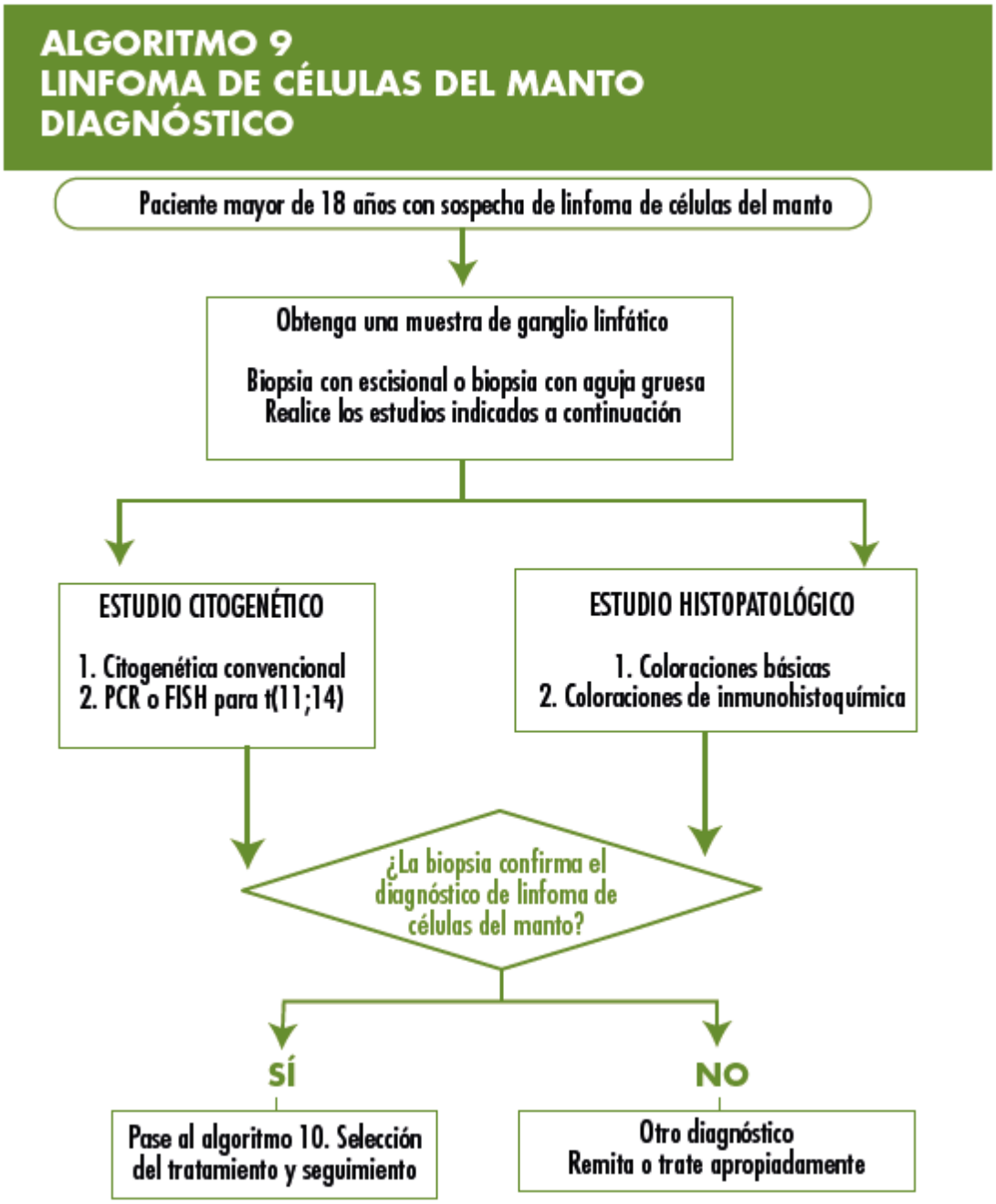

ALGORITMO 6
LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL - TRATAMIENTO
Paciente con sospecha de linfoma B difuso primario del sistema nervioso central
Obtenga una muestra de tejido apropiada
Biopsia estereotáxica
Biopsia incisional
Estudio histopatológico: Coloraciones básicas y coloraciones de inmunohistoquímica
¿Están disponibles estudios de citogenética molecular para muestras en fresco o tejido en parafina?
SÍ
Realice estudios de citogenética molecular en casos seleccionados
¿La biopsia confirma el diagnóstico de linfoma B de célula grande primario del sistema nervioso central?
NO
Remita o trate de acuerdo al diagnóstico
SÍ
-Estadificación como linfomas nodales más
- RNM cerebral
-Examen oftalmolófico con lámpara de hendidura
-Punción lumbar con citología y citometría
-Valoración de función cognoscitiva o examen mini-mental
¿Cuál es su estado funcional?
Buen estado funcional y ausencia de comorbilidades
Mal estado funcional y presencia de comorbilidades
Quimioterapia con altas dósis de metotrexate
Otras opciones de tratamiento paliativo
¿Logró respuesta completa?
NO
Otras opciones de tratamiento paliativo
SÍ
Continúe el seguimiento
Quimioterapia con altas dósis de metotrexate + / – adición de otros agentes
¿Logró respuesta completa?
NO
Otros tipos de tratamiento según la experiencia del centro
SÍ
Solicite concepto del grupo de trasplante
Continúe el seguimiento

10.13.2. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento del Linfoma Folicular

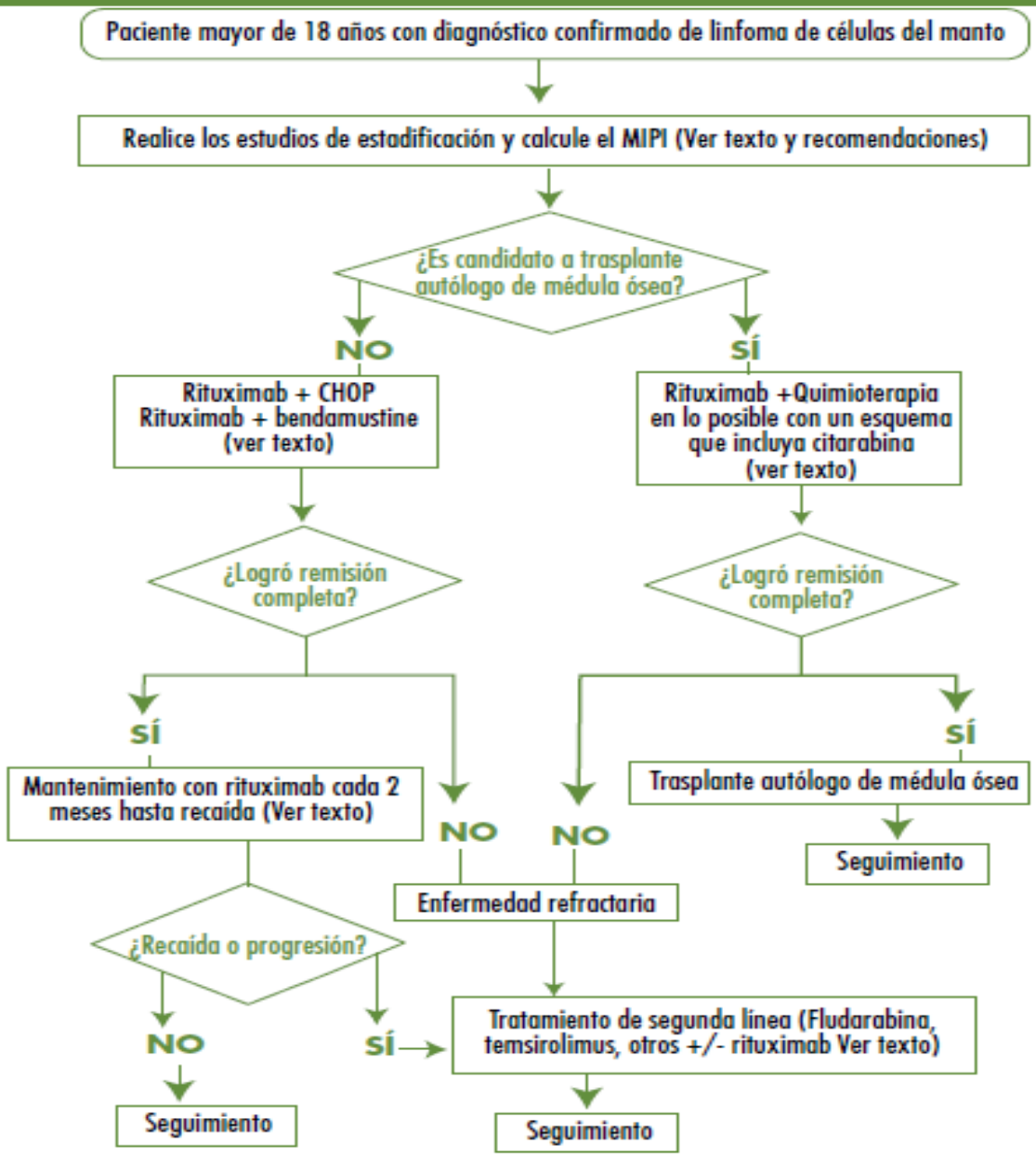



ALGORITMO 8
LINFOMA FOLICULAR
ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO
Paciente mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular
Realice estudios de estadificación y calcule el FLIPI (Ver texto)
¿Tiene el paciente síntomas?
NO
SÍ
Monoterapia con rituximab u observación (Ver texto y recomendación 7,1)
¿Es candidato a tratamiento con esquemas basados en antraciclinas?
SÍ
NO
Seguimiento
¿Progresión de la enfermedad o desarrollo de síntomas?
NO
SÍ
Rituximab + Bendamustime
Rituximab + Quimioterapia (CHOP o CHOP-like) (Ver texto)
¿Logró respuesta completa o parcial?
NO
SÍ
Otros esquemas de tratamiento de acuerdo a estado funcional y experiencia del centro
Mantenimiento con rituximab cada 2 meses por 2 años
SÍ
¿Logró respuesta completa o parcial?
NO
¿Recae durante el seguimiento?
Seguimiento
NO
SÍ
SÍ
Quimioterapia de rescate (R-DHAP o similar por 3 ciclos
Quimioterapia de rescate (R-FC R Bendamustine, otros)
NO
¿Es candidato a trasplante?
¿Enfermedad quimiosensible?
¿Logró respuesta completa o parcial?
SÍ
Mantenimiento con rituximab (ver texto)
NO
SÍ
NO
Realice nueva biopsia y descarte transformación
Otros esquemas de tratamiento
Trasplante autólogo
Seguimiento
Mantenimiento con rituximab (ver texto)
¿Confirma linfoma folicular no transformado?
SÍ
NO
Otros esquemas de tratamiento
Trate de acuerdo con el diagnóstico
Seguimiento

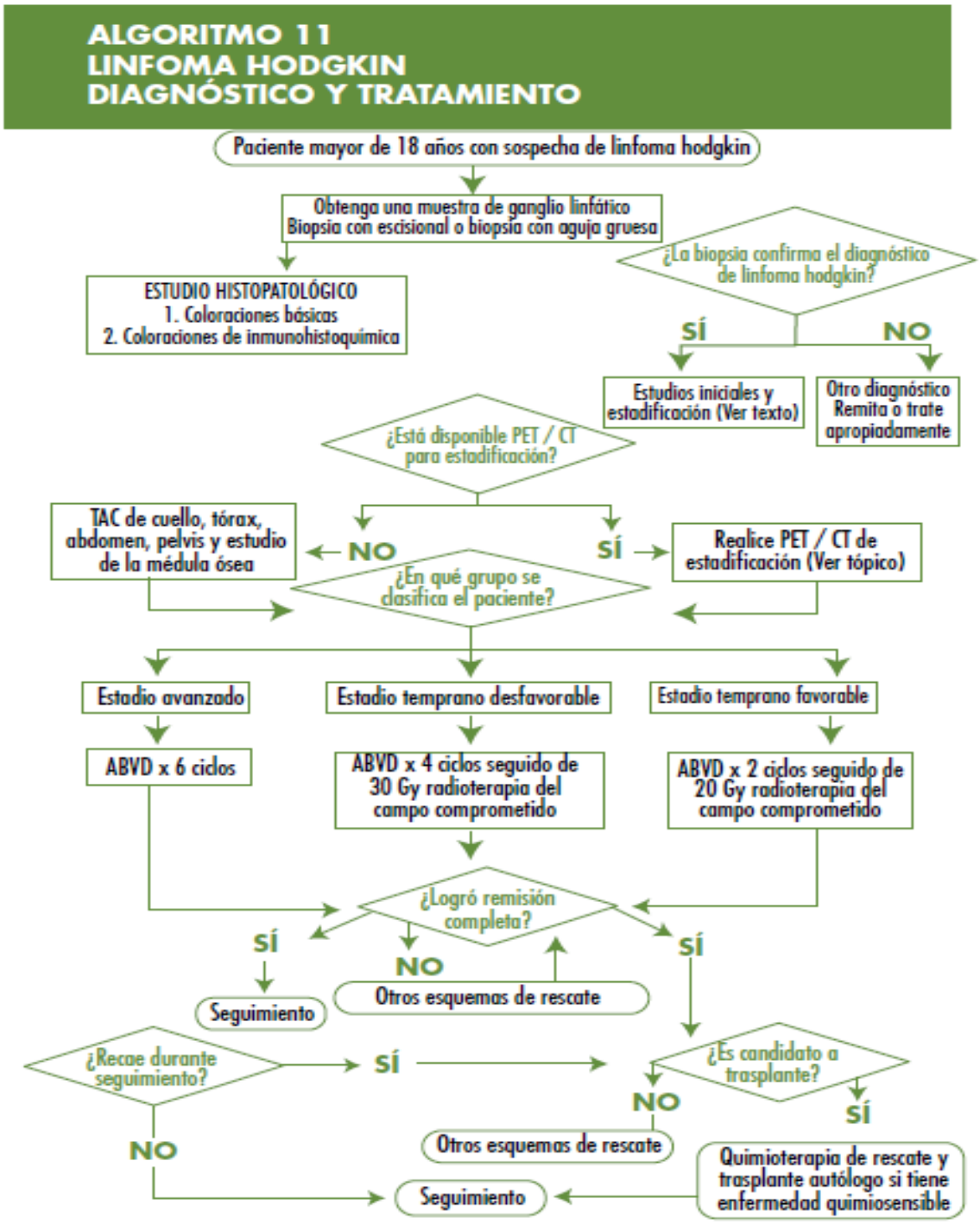
10.13.3. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento del Linfoma del Manto



ALGORITMO 10
LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO
SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO



10.13.4. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento del Linfoma Hodgkin



10.14. Anexo 14. Anexos evaluación económica

10.14.1. Casos tipo

Costo tratamiento rituximab

Ítem	Base	Mínimo	Máximo
COSTO MILIGRAMO DE RITUXIMAB	5.301,27	5.301,27	5.976,55
MILIGRAMOS POR DOSIS DÍA	637,50		
NÚMERO DE DÍAS POR MES	1,00		
NÚMERO DE AMPOLLAS DE 100 MG POR CICLO	7,00		
COSTO POR CICLO	3.710.889,00	3.710.889,00	4.183.583,23
INSUMOS	321.691,50	247.455,00	321.691,50
POLIQUIMIOTERAPIA DE ALTO RIESGO	256.101,78	256.101,78	256.101,78
TOTAL COSTO MES	4.288.682,28	4.214.445,78	4.761.376,51

Costo seguimiento 1 a 5 años

Ítem	Cantidad	Frecuencia	ISS + 30%	ISS	SOAT
CONSULTA DE CONTROL O SEGUIMIENTO POR MEDICINA ESPECIALIZADA	20,00	1,00	16.263,00	12.510,00	38.900,00
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE CUELLO (TEJIDOS BLANDOS)	20,00	1,00	117.351,00	90.270,00	350.600,00
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE TORAX	20,00	1,00	131.287,00	100.990,00	392.000,00
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE ABDOMEN SUPERIOR	20,00	1,00	148.733,00	114.410,00	443.900,00
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE PELVIS	20,00	1,00	117.351,00	90.270,00	350.600,00
HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS,INDICES ERITROCITARIOS,LEUCOGRAMA,RECUENTO DE PLAQUETAS,INDICES PLAQUETARIOS Y MORFOLOGIA ELECTRONICA E HISTOGRAMA] METODO AUTOMATICO (233)	20,00	1,00	14.319,50	11.015,00	18.700,00
DESHIDROGENASA LÁCTICA [LDH]	20,00	1,00	7.475,00	5.750,00	13.300,00
CREATININA DEPURACIÓN	20,00	1,00	9.184,50	7.065,00	17.300,00
TOTAL 5 AÑOS			11.239.280,00	8.645.600,00	32.506.000,00

Costo trasplante

Ítem	Cantidad	Frecuencia	ISS + 30%	ISS	SOAT
HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS,INDICES	1,00	1,00	14.320,00	11.015,00	17.000,00

ERITROCITARIOS,LEUCOGRAMA,RECUENTO DE PLAQUETAS,INDICES PLAQUETARIOS Y MORFOLOGIA ELECTRONICA E HISTOGRAMA] METODO AUTOMATICO (233)					
ACIDO FÓLICO [FOLATOS] EN SUERO	1,00	1,00	30.141,00	23.185,00	43.700,00
TIEMPO DE PROTROMBINA [PT]	1,00	1,00	9.770,00	7.515,00	24.800,00
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL [PTT]	1,00	1,00	12.201,00	9.385,00	20.900,00
Parotiditis, ANTICUERPOS Ig G POR ELISA	1,00	1,00	39.520,00	30.400,00	39.520,00
Hepatitis C, CARGA VIRAL	1,00	1,00	245.044,00	188.495,00	245.044,00
Hepatitis B, CARGA VIRAL	1,00	1,00	462.040,00	355.415,00	462.040,00
SEROLOGÍA [PRUEBA NO TREPOMENICA] VDRL EN SUERO O LCR	1,00	1,00	5.694,00	4.380,00	10.900,00
Epstein-barr, ANTICUERPOS Ig M [TEMPRANOS M] POR EIA	1,00	1,00	51.532,00	39.640,00	51.532,00
Epstein-barr, ANTICUERPOS Ig G [TEMPRANOS G] POR EIA	1,00	1,00	59.261,00	45.585,00	59.261,00
Hepatitis A, ANTICUERPOS Ig M [ANTI HVA-M] *	1,00	1,00	34.554,00	26.580,00	60.600,00
GLUCOSA EN SUERO, LCR U OTRO FLUIDO DIFERENTE A ORINA	1,00	1,00	4.024,00	3.095,00	10.300,00
ACIDO ÚRICO	1,00	1,00	4.310,00	3.315,00	11.500,00
FOSFATASA ALCALINA	1,00	1,00	4.947,00	3.805,00	12.500,00
CREATININA EN SUERO, ORINA U OTROS	1,00	1,00	4.024,00	3.095,00	9.900,00
NITROGENO UREICO [BUN] *	1,00	1,00	4.765,00	3.665,00	8.200,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA O ASPARTATO AMINO TRANSFERASA [TGO-AST]	1,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA O ALANINO AMINO TRANSFERASA [TGP-ALT]	1,00	1,00	5.889,00	4.530,00	17.900,00
BILIRRUBINAS TOTAL Y DIRECTA	1,00	1,00	6.533,00	5.025,00	7.200,00
PROTEÍNAS DIFERENCIADAS [ALBÚMINA/GLOBULINA]	1,00	1,00	8.177,00	6.290,00	43.500,00
ALBÚMINA	1,00	1,00	3.874,00	2.980,00	7.000,00
INMUNOGLOBULINAS CADENAS LIVIANAS KAPPA Y LAMBDA, CUANTITATIVA POR NEFELOMETRÍA PARA CUALQUIER MUESTRA	1,00	1,00	43.466,00	33.435,00	43.466,00
CALCIO IONICO	1,00	1,00	42.504,00	32.695,00	14.600,00
POTASIO	1,00	1,00	10.881,00	8.370,00	24.400,00
SODIO	1,00	1,00	7.748,00	5.960,00	20.100,00
MAGNESIO	1,00	1,00	9.698,00	7.460,00	15.800,00
COLESTEROL TOTAL	1,00	1,00	5.740,00	4.415,00	20.900,00
TRIGLICÉRIDOS	1,00	1,00	6.721,00	5.170,00	11.500,00
DESHIDROGENASA LÁCTICA [LDH]	1,00	1,00	7.475,00	5.750,00	12.100,00
HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES [TSH]	1,00	1,00	31.187,00	23.990,00	54.000,00
BETA 2 MACROGLOBULINA	1,00	1,00	17.394,00	13.380,00	17.394,00
ELECTROFORESIS DE PROTEÍNAS EN CUALQUIER LÍQUIDO INCLUIDO SUERO Y ORINA	1,00	1,00	33.690,00	25.915,00	33.300,00
INMUNOGLOBULINAS CADENAS LIVIANAS KAPPA Y LAMBDA, CUANTITATIVA POR NEFELOMETRÍA PARA CUALQUIER MUESTRA	1,00	1,00	43.466,00	33.435,00	43.466,00
INMUNOGLOBULINAS CADENAS LIVIANAS KAPPA Y LAMBDA, CUANTITATIVA POR NEFELOMETRÍA PARA CUALQUIER MUESTRA	1,00	1,00	43.466,00	33.435,00	43.466,00
UROANÁLISIS CON SEDIMENTO Y DENSIDAD URINARIA	1,00	1,00	4.921,00	3.785,00	10.900,00
RADIOGRAFIA DE SENOS PARANASALES	1,00	1,00	25.792,00	19.840,00	45.000,00

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE TORAX	1,00	1,00	131.287,00	100.990,00	357.700,00
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE CUELLO (TEJIDOS BLANDOS)	1,00	1,00	117.351,00	90.270,00	319.900,00
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE ABDOMEN Y PELVIS (ABDOMEN TOTAL)	1,00	1,00	172.731,00	132.870,00	470.800,00
ESTUDIO DE COLORACION HISTOQUIMICA DE ASPIRADO DE MEDULA OSEA (MIELOGRAMA)	1,00	1,00	61.802,00	47.540,00	147.800,00
VENTRICULOGRAFIA EN REPOSO	1,00	1,00	171.633,00	132.025,00	171.633,00
ECOCARDIOGRAMA MODO M	1,00	1,00	82.173,00	63.210,00	151.300,00
RENOGRAMA SECUENCIAL CON FILTRACION GLOMERULAR	1,00	1,00	122.688,00	94.375,00	274.700,00
CREATININA DEPURACIÓN	1,00	1,00	9.185,00	7.065,00	15.800,00
ESPIROMETRIA O CURVA DE FLUJO VOLUMEN SIMPLE	1,00	1,00	21.645,00	16.650,00	47.400,00
CAPACIDAD DE DIFUSION CON MONOXIDO DE CARBONO	1,00	1,00	70.928,00	54.560,00	133.700,00
GASES ARTERIALES (EN REPOSO O EN EJERCICIO)	1,00	1,00	16.497,00	12.690,00	29.000,00
CONSULTA DE PRIMERA VEZ POR ODONTOLOGIA ESPECIALIZADA	1,00	1,00	16.263,00	12.510,00	16.263,00
CONSULTA DE PRIMERA VEZ POR NUTRICION Y DIETETICA (404)	1,00	1,00	7.124,00	5.480,00	17.200,00
PSICOTERAPIA DE GRUPO POR PSIQUIATRIA (198)	1,00	1,00	33.176,00	25.520,00	33.176,00
CONSULTA PRIMERA VEZ MEDICINA ESPECIALIZADA (305)	1,00	1,00	16.263,00	12.510,00	35.500,00
TRASPLANTE ALOGÉNICO	1,00	1,00	236.486.900,00	181.913.000,00	236.486.900,00
TOTAL TRASPLANTE			238.888.304,00	183.760.225,00	240.300.361,00

Costo tratamiento recaída

Ítem	Cantidad	Frecuencia	ISS + 30%	ISS	SOAT
R + FM + TRASPLANTE	1,00	0,03	250.403.489,00	195.829.589,00	250.403.489,00
R + FC + TRASPLANTE	1,00	0,03	260.243.373,00	205.669.473,00	260.243.373,00
R + ESHAP + TRASPLANTE	1,00	0,03	257.238.538,00	202.664.638,00	257.238.538,00
R + FMC + TRASPLANTE	1,00	0,80	259.541.428,00	204.967.528,00	259.541.428,00
R + FMD + TRASPLANTE	1,00	0,03	259.546.435,00	204.972.535,00	259.546.435,00
R + BENDAMUSTINA + TRASPLANTE	1,00	0,03	260.306.644,28	205.658.507,78	261.724.726,98
R + EPHOCH + TRASPLANTE	1,00	0,03	257.132.184,00	202.558.284,00	257.132.184,00
R + ICE + TRASPLANTE	1,00	0,02	259.194.258,00	204.620.358,00	259.194.258,00
TOTAL RECAÍDA			259.163.147,46	204.587.020,36	259.205.689,94
Rituximab 375mg/m2 + fludaradine 20mg/m2 5 dias +ciclofosfamida 1000mg/m2 1 dia + bactrim 1 tbl Rituximab 375mg/m2+ etoposide 40mg/m2 4 dias+methilprednisolona 500mg 4 dias+cisplatino 25mg/m2 4 dias+citarabina 2000mg /m2 1 dia Rituximab 375mg/m2+ fludarabine 25mg/m2 3 dias+cyclofosfamide 200mg/m2 3 dias+ mitoxantrone 8mg/m2 1 dia Rituximab 375mg/m2 + fludaradine 25mg/m2 3 dias +mitoxantrone 10mg/m2 1 dia + dexametasona 20mg 5 dias + bactrim 1 tbl x 3 dias Rituximab 375mg/m2+bendamustina 90mg/m2 3 dias Rituximab 375mg/m2+ etoposide 50mg/m2 4 dias+prednisolona 60mg 5 dias+vincristine 0,4 mg/m2 4 dias+ciclofosfamida 750mg /m2 2 dias+doxurubicin 10mg/m2 4 dias Rituximab 375 mg/m2 +ifosfamide 5000mg/m2 2 dias+etoposide 100mg/m2 3 dias+carboplatino 200mg/m2 2 dias+ mesna 5000mg/m2 ifosfamide 5000mg/m2					

10.14.2. Análisis de sensibilidad determinísticos terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular en recaída o resistente

Global

HR para supervivencia libre de progresión total de la población											
0,44						0,68					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento rituximab	216.955.461,61		7,01			Observación	228.550.112,42		5,86		
Observación	228.550.112,42	11.594.650,81	5,86	-1,15	Dom	Mantenimiento rituximab	248.409.498,18	19.859.385,75	7,01	1,15	17.219.237,50

HR para supervivencia global total de la población											
0,48						1,03					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		5,86			Mantenimiento rituximab	214.784.251,13		5,77		
Mantenimiento rituximab	251.294.042,09	22.743.929,67	8,38	2,52	9.011.543,28	Observación	228.550.112,42	13.765.861,29	5,86	0,09	154.614.240,29

Riesgo neutropenia rituximab											
0,07						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		5,86			Observación	228.550.112,42		5,86		
Mantenimiento rituximab	229.445.792,86	895.680,43	7,01	1,15	776.606,80	Mantenimiento rituximab	233.410.702,55	4.860.590,12	7,01	1,15	4.214.413,11

Riesgo de infección rituximab											
0,05						0,10					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		5,86			Observación	228.550.112,42		5,86		
Mantenimiento rituximab	232.615.023,17	4.064.910,75	7,01	1,15	3.524.513,02	Mantenimiento rituximab	233.410.702,55	4.860.590,12	7,01	1,15	4.214.413,11

Costo tratamiento ciclo rituximab											
4.214.445,78						4.761.376,51					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		5,86			Observación	228.550.112,42		5,86		
Mantenimiento rituximab	232.915.507,39	4.365.394,97	7,01	1,15	3.785.050,24	Mantenimiento rituximab	236.563.813,15	8.013.700,73	7,01	1,15	6.948.342,60

Costo tratamiento recaída											
204.587.020,36						259.205.689,94					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	187.621.760,74		5,86			Observación	228.582.016,36		5,86		
Mantenimiento rituximab	200.098.565,92	12.476.805,18	7,01	1,15	10.818.112,62	Mantenimiento rituximab	233.436.669,60	4.854.653,23	7,01	1,15	4.209.265,48

Costo neutropenia											
3.672.864,00						5.509.296,00					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	224.678.658,03		5,86			Observación	232.421.566,81		5,86		
Mantenimiento rituximab	227.893.415,03	3.214.756,99	7,01	1,15	2.787.380,48	Mantenimiento rituximab	238.927.990,07	6.506.423,26	7,01	1,15	5.641.445,75
Costo infección											
695.198,00						10.041.466,02					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.047.629,84		5,86			Observación	243.810.217,45		5,86		
Mantenimiento rituximab	232.428.821,01	4.381.191,17	7,01	1,15	3.798.746,45	Mantenimiento rituximab	263.229.876,39	19.419.658,95	7,01	1,15	16.837.968,89
Tasa de descuento costos											
0,00						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		6,91			Observación	228.550.112,42		4,13		
Mantenimiento rituximab	233.410.702,55	4.860.590,12	8,60	1,69	2.883.584,21	Mantenimiento rituximab	233.410.702,55	4.860.590,12	4,64	0,51	9.542.289,85
Tasa de descuento resultados en salud											
0,00						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	246.175.528,66		5,86			Mantenimiento rituximab	189.277.999,69		7,01		
Mantenimiento rituximab	258.937.077,49	12.761.548,83	7,01	1,15	11.065.001,85	Observación	195.150.387,97	5.872.388,28	5,86	-1,15	Dom

CHOP

HR para supervivencia libre de progresión total de la población											
0,44						0,68					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento rituximab	212.368.464,05		7,61			Mantenimiento rituximab	212.368.464,05		7,61		
Observación	228.550.112,42	16.181.648,37	5,86	-1,76	Dom	Observación	228.550.112,42	16.181.648,37	5,86	-1,76	Dom
HR para supervivencia global total de la población											
0,48						1,03					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento rituximab	212.368.464,05		7,61			Mantenimiento rituximab	212.368.464,05		7,61		

				-						-	
	228.550.11	16.181.648		1,7	Do		228.550.11	16.181.648		1,7	
Observación	2,42	,37	5,86	6	m	Observación	2,42	,37	5,86	6	Dom
Riesgo neutropenia rituximab											
0,07						0,12					
			Efectos		RC				Efectos		
Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	EI	Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento	208.059.22					Mantenimiento	212.368.46				
rituximab	0,76		7,61			rituximab	4,05		7,61		
				-						-	
	228.550.11	20.490.891		1,7	Do		228.550.11	16.181.648		1,7	
Observación	2,42	,66	5,86	6	m	Observación	2,42	,37	5,86	6	Dom
Riesgo de infección rituximab											
0,05						0,10					
			Efectos		RC				Efectos		
Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	EI	Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento	211.503.68					Mantenimiento	212.368.46				
rituximab	3,70		7,61			rituximab	4,05		7,61		
				-						-	
	228.550.11	17.046.428		1,7	Do		228.550.11	16.181.648		1,7	
Observación	2,42	,72	5,86	6	m	Observación	2,42	,37	5,86	6	Dom
Costo tratamiento ciclo rituximab											
4.214.445,78						4.761.376,51					
			Efectos		RC				Efectos		
Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	EI	Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento	211.833.21					Mantenimiento	215.776.60				
rituximab	6,58		7,61			rituximab	4,18		7,61		
				-						-	
	228.550.11	16.716.895		1,7	Do		228.550.11	12.773.508		1,7	
Observación	2,42	,84	5,86	6	m	Observación	2,42	,24	5,86	6	Dom
Costo tratamiento recaída											
204.587.020,36						259.205.689,94					
			Efectos		RC				Efectos		
Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	EI	Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento	184.820.20					Mantenimiento	212.389.93				
rituximab	4,63		7,61			rituximab	8,12		7,61		
				-						-	
	187.621.76	2.801.556,		1,7	Do		228.582.01	16.192.078		1,7	
Observación	0,74	11	5,86	6	m	Observación	6,36	,25	5,86	6	Dom
Costo neutropenia											
3.672.864,00						5.509.296,00					
			Efectos		RC				Efectos		
Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	EI	Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento	206.375.84					Mantenimiento	218.361.08				
rituximab	5,31		7,61			rituximab	2,80		7,61		
				-						-	
	224.678.65	18.302.812		1,7	Do		232.421.56	14.060.484		1,7	
Observación	8,03	,73	5,86	6	m	Observación	6,81	,01	5,86	6	Dom
Costo infección											
695.198,00						10.041.466,02					
			Efectos		RC				Efectos		
Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	EI	Estrategia	Costo	ΔC	(AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento	211.301.80						243.810.21				
rituximab	6,44		7,61			Observación	7,45		5,86		
				-							
	228.047.62	16.745.823		1,7	Do	Mantenimiento	244.762.23			1,7	542.069,
Observación	9,84	,40	5,86	6	m	rituximab	8,28	952.020,83	7,61	6	58

Tasa de descuento costos											
0,00						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento rituximab	212.368.464,05		9,53			Mantenimiento rituximab	212.368.464,05		4,88		
Observación	228.550.112,42	16.181.648,37	6,91	-2,62	Dom	Observación	228.550.112,42	16.181.648,37	4,13	-0,75	Dom
Tasa de descuento resultados en salud											
0,00						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Mantenimiento rituximab	240.932.142,96		7,61			Mantenimiento rituximab	166.010.988,50		7,61		
Observación	246.175.528,66	5.243.385,70	5,86	-1,76	Dom	Observación	195.150.387,97	29.139.399,48	5,86	-1,76	Dom

R-CHOP

HR para supervivencia libre de progresión total de la población											
0,44						0,68					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		5,86			Observación	228.550.112,42		5,86		
Mantenimiento rituximab	243.187.931,32	14.637.818,89	6,56	0,70	20.774.055,39	Mantenimiento rituximab	243.187.931,32	14.637.818,89	6,56	0,70	20.774.055,39
HR para supervivencia global total de la población											
0,48						1,03					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		5,86			Observación	228.550.112,42		5,86		
Mantenimiento rituximab	243.187.931,32	14.637.818,89	6,56	0,70	20.774.055,39	Mantenimiento rituximab	243.187.931,32	14.637.818,89	6,56	0,70	20.774.055,39
Riesgo neutropenia rituximab											
0,07						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		5,86			Observación	228.550.112,42		5,86		
Mantenimiento rituximab	239.468.310,21	10.918.197,79	6,56	0,70	15.495.153,15	Mantenimiento rituximab	243.187.931,32	14.637.818,89	6,56	0,70	20.774.055,39
Riesgo de infección rituximab											
0,05						0,10					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		5,86			Observación	228.550.112,42		5,86		

Mantenimiento rituximab	242.441.476,54	13.891.364,11	6,56	0,70	19.714.683,56	Mantenimiento rituximab	243.187.931,32	14.637.818,89	6,56	0,70	20.774.055,39
Costo tratamiento ciclo rituximab											
4.214.445,78						4.761.376,51					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		5,86			Observación	228.550.112,42		5,86		
Mantenimiento rituximab	242.721.195,93	14.171.083,51	6,56	0,70	20.111.662,53	Mantenimiento rituximab	246.159.826,87	17.609.714,45	6,56	0,70	24.991.782,31
Costo tratamiento recaída											
204.587.020,36						259.205.689,94					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	187.621.760,74		5,86			Observación	228.582.016,36		5,86		
Mantenimiento rituximab	206.844.776,89	19.223.016,15	6,56	0,70	27.281.387,01	Mantenimiento rituximab	243.216.261,06	14.634.244,70	6,56	0,70	20.768.982,88
Costo neutropenia											
3.672.864,00						5.509.296,00					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	224.678.658,03		5,86			Observación	232.421.566,81		5,86		
Mantenimiento rituximab	238.021.938,27	13.343.280,24	6,56	0,70	18.936.840,58	Mantenimiento rituximab	248.353.924,36	15.932.357,55	6,56	0,70	22.611.270,20
Costo infección											
695.198,00						10.041.466,02					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.047.629,84		5,86			Observación	243.810.217,45		5,86		
Mantenimiento rituximab	242.268.087,54	14.220.457,70	6,56	0,70	20.181.734,58	Mantenimiento rituximab	271.123.054,28	27.312.836,84	6,56	0,70	38.762.495,24
Tasa de descuento costos											
0,00						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	228.550.112,42		6,91			Observación	228.550.112,42		4,13		
Mantenimiento rituximab	243.187.931,32	14.637.818,89	7,92	1,01	14.440.393,17	Mantenimiento rituximab	243.187.931,32	14.637.818,89	4,45	0,32	45.755.771,58
Tasa de descuento resultados en salud											
0,00						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos (AVG)	ΔE	RCEI
Observación	246.175.528,66		5,86			Observación	195.150.387,97		5,86		
Mantenimiento rituximab	266.041.025,78	19.865.497,12	6,56	0,70	28.193.198,76	Mantenimiento rituximab	202.027.802,00	6.877.414,02	6,56	0,70	9.760.455,50

10.14.3. Análisis de sensibilidad determinísticos terapia de mantenimiento con rituximab en linfoma folicular en pacientes que recibieron una primera línea de rituximab + quimioterapia

HR para supervivencia libre de progresión en pacientes con quimioterapia de inducción											
0,44						0,68					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	256.815.673,77		16,62			Observación	256.815.673,77		16,62		
Mantenimiento rituximab	273.362.148,89	16.546.475,12	17,02	0,40	41.548.744,71	Mantenimiento rituximab	293.137.828,21	36.322.154,44	17,02	0,40	91.206.127,70
HR para supervivencia global pacientes con quimioterapia de inducción											
0,51						1,47					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	256.815.673,77		16,62			Observación	256.815.673,77		16,62		
Mantenimiento rituximab	294.776.615,72	37.960.941,94	18,19	1,57	24.153.821,81	Mantenimiento rituximab	267.529.576,35	10.713.902,58	15,28	-1,34	Dom
Riesgo neutropenia rituximab											
0,01						0,04					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	256.815.673,77		16,62			Observación	256.815.673,77		16,62		
Mantenimiento rituximab	281.214.284,97	24.398.611,20	17,02	0,40	61.265.717,38	Mantenimiento rituximab	284.029.764,18	27.214.090,41	17,02	0,40	68.335.478,53
Riesgo neutropenia febril rituximab											
0,00						0,0020					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	256.815.673,77		16,62			Observación	256.815.673,77		16,62		
Mantenimiento rituximab	283.603.034,34	26.787.360,57	17,02	0,40	67.263.945,84	Mantenimiento rituximab	284.029.764,18	27.214.090,41	17,02	0,40	68.335.478,53
Riesgo de infección rituximab											
0,01						0,04					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	256.815.673,77		16,62			Observación	256.815.673,77		16,62		
Mantenimiento rituximab	283.359.235,72	26.543.561,95	17,02	0,40	66.651.759,45	Mantenimiento rituximab	284.029.764,18	27.214.090,41	17,02	0,40	68.335.478,53
Costo tratamiento ciclo rituximab											
4.214.445,78						4.761.376,51					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	256.815.673,77		16,62			Observación	256.815.673,77		16,62		
Mantenimiento rituximab	283.207.589,35	26.391.915,58	17,02	0,40	66.270.970,43	Mantenimiento rituximab	289.264.888,42	32.449.214,65	17,02	0,40	81.481.048,16
Costo tratamiento recaída											
204.587.020,36						259.205.689,94					

Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	214.569.236,83		16,62			Observación	256.848.605,17		16,62		
Mantenimiento rituximab	246.939.613,01	32.370.376,18	17,02	0,40	81.283.082,15	Mantenimiento rituximab	284.058.676,22	27.210.071,05	17,02	0,40	68.325.385,78
Costo neutropenia											
3.672.864,00						5.509.296,00					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	255.013.342,12		16,62			Observación	258.618.005,43		16,62		
Mantenimiento rituximab	281.674.278,63	26.660.936,52	17,02	0,40	66.946.490,87	Mantenimiento rituximab	286.385.249,73	27.767.244,30	17,02	0,40	69.724.466,19
Costo neutropenia febril											
7.879.351,02						12.203.581,03					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	255.118.100,08		16,62			Observación	258.513.247,47		16,62		
Mantenimiento rituximab	282.380.861,83	27.262.761,76	17,02	0,40	68.457.693,90	Mantenimiento rituximab	285.678.666,52	27.165.419,06	17,02	0,40	68.213.263,17
Costo infección											
695.198,00						10.041.466,02					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	256.230.854,62		16,62			Observación	274.576.292,65		16,62		
Mantenimiento rituximab	283.214.811,81	26.983.957,19	17,02	0,40	67.757.606,42	Mantenimiento rituximab	308.779.395,77	34.203.103,12	17,02	0,40	85.885.119,95
Tasa de descuento costos											
0,00						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	256.815.673,77		31,79			Observación	256.815.673,77		6,70		
Mantenimiento rituximab	284.029.764,18	27.214.090,41	32,80	1,01	26.885.736,14	Mantenimiento rituximab	284.029.764,18	27.214.090,41	6,79	0,09	296.990.931,52
Tasa de descuento resultados en salud											
0,00						0,12					
Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI	Estrategia	Costo	ΔC	Efectos	ΔE	RCEI
Observación	338.620.730,06		16,62			Observación	171.257.133,32		16,62		
Mantenimiento rituximab	383.644.284,92	45.023.554,86	17,02	0,40	113.055.631,13	Mantenimiento rituximab	183.299.609,83	12.042.476,51	17,02	0,40	30.239.055,68

10.14.4. Estrategías de búsqueda estudios de evaluación económica de la terapia de mantenimiento con rituximab

Pubmed (MEDLINE)

Estrategia de búsqueda de la pregunta económica No. 4 en la base Pubmed (MEDLINE)

#1	(("rituximab"[Supplementary Concept] OR "rituximab"[All Fields]) OR ("rituximab"[Supplementary Concept] OR "rituximab"[All Fields] OR "mabthera"[All Fields]) OR ("rituximab"[Supplementary Concept] OR "rituximab"[All Fields] OR "idec c2b8"[All Fields]) OR anti-CD20[All Fields] OR ("immunotherapy"[MeSH Terms] OR "immunotherapy"[All Fields]) OR ("131I-rituximab"[Supplementary Concept] OR "131I-rituximab"[All Fields] OR "131i rituximab"[All Fields]) OR ("rituximab-alliinase conjugate"[Supplementary Concept] OR "rituximab-alliinase conjugate"[All Fields] OR "rituximab alliinase conjugate"[All Fields]) OR ("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields]) OR "monoclonal antibodies"[All Fields] OR ("monoclonal"[All Fields] AND "antibody"[All Fields]) OR "monoclonal antibody"[All Fields]))
#2	(("lymphoma, non-hodgkin"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "non-hodgkin"[All Fields]) OR "non-hodgkin lymphoma"[All Fields] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "hodgkin"[All Fields]) OR "lymphoma, non hodgkin"[All Fields]) OR ("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]))
#3	((economic[All Fields] OR economic/activity[All Fields] OR economic/administrative[All Fields] OR economic/behavioral[All Fields] OR economic/biophysical[All Fields] OR economic/bureaucratic[All Fields] OR economic/business[All Fields] OR economic/career[All Fields] OR economic/commercial[All Fields] OR economic/cost[All Fields] OR economic/cultural[All Fields] OR economic/decision[All Fields] OR economic/demographic[All Fields] OR economic/development[All Fields] OR economic/ecological[All Fields] OR economic/educational[All Fields] OR economic/efficient[All Fields] OR economic/employment[All Fields] OR economic/environmental[All Fields] OR economic/epidemiological[All Fields] OR economic/family[All Fields] OR economic/family/personal[All Fields] OR economic/financial[All Fields] OR economic/function[All Fields] OR economic/game[All Fields] OR economic/health[All Fields] OR economic/high[All Fields] OR economic/historical[All Fields] OR economic/household[All Fields] OR economic/impact[All Fields] OR economic/industrial[All Fields] OR economic/job[All

	Fields] OR economic/legal[All Fields] OR economic/life[All Fields] OR economic/living[All Fields] OR economic/logistic[All Fields] OR economic/low[All Fields] OR economic/management[All Fields] OR economic/market[All Fields] OR economic/material[All Fields] OR economic/materialistic[All Fields] OR economic/mathematical[All Fields] OR economic/medical[All Fields] OR economic/nutritional[All Fields] OR economic/occupational[All Fields] OR economic/policy[All Fields] OR economic/political[All Fields] OR economic/production[All Fields] OR economic/productive/social[All Fields] OR economic/professional[All Fields] OR economic/psychosocial[All Fields] OR economic/public[All Fields] OR economic/quality[All Fields] OR economic/reimbursement[All Fields] OR economic/relative[All Fields] OR economic/resource[All Fields] OR economic/social[All Fields] OR economic/social/professional[All Fields] OR economic/societal[All Fields] OR economic/sociodemographic[All Fields] OR economic/structural[All Fields] OR economic/systems[All Fields] OR economic/technological[All Fields] OR economic/use[All Fields] OR economic'[All Fields] OR economic"[All Fields] OR economic's[All Fields] OR economica[All Fields] OR economical[All Fields] OR economical/imaging[All Fields] OR economical/industrial[All Fields] OR economical/political[All Fields] OR economical/safety[All Fields] OR economical'[All Fields] OR economicall[All Fields] OR economically[All Fields] OR economically/politically[All Fields] OR economically/socially[All Fields] OR economically'[All Fields] OR economicallyoriented[All Fields] OR economicallyuncovered[All Fields] OR economicalness[All Fields] OR economicaly[All Fields] OR economicamente[All Fields] OR economicas[All Fields] OR economicbranches[All Fields] OR economiccas[All Fields] OR economice[All Fields] OR economiche[All Fields] OR economicheskie[All Fields] OR economicheskii[All Fields] OR economicheskikh[All Fields] OR economici[All Fields] OR economicimperatives[All Fields] OR economicist[All Fields] OR economicist'[All Fields] OR economicistica[All Fields] OR economicita[All Fields] OR economicitate[All Fields] OR economicite[All Fields] OR economicity[All Fields] OR economiclly[All Fields] OR economicmicro[All Fields] OR economico[All Fields] OR economicomathematical[All Fields] OR economicos[All Fields] OR economicosociais[All Fields] OR economicosocial[All Fields] OR economicosociales[All Fields] OR economicpubguidelines[All Fields] OR economics[All Fields] OR economics/030[All Fields] OR economics/business[All Fields] OR economics/centre[All Fields] OR economics/cost[All Fields] OR economics/department[All Fields] OR economics/ecological/social[All Fields] OR economics/economics[All Fields] OR economics/ecotoxicology[All Fields] OR economics/education[All Fields] OR economics/engineering[All Fields] OR economics/heb[All Fields] OR economics/hero[All Fields] OR economics/history[All Fields] OR economics/manpower[All Fields] OR economics/margaret[All Fields] OR economics/medical[All Fields] OR economics/methods[All Fields] OR economics/nutrition[All Fields] OR economics/outcomes[All Fields] OR economics/pharmacoeconomics[All Fields] OR economics/public[All Fields] OR

	economics/standards[All Fields] OR economics/technology[All Fields] OR economics/trends[All Fields] OR economics/utilization[All Fields] OR economics'[All Fields] OR economicsa[All Fields] OR economicscience[All Fields] OR economicstrade[All Fields] OR economicsuk[All Fields] OR economicum[All Fields] OR economicus[All Fields] OR economicus'[All Fields] OR economicus'rationalism[All Fields]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "economic evaluation"[All Fields] AND "cost analysis"[All Fields] OR "cost benefit"[All Fields] OR "cost effectiveness"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]
#4	#1 AND #2 AND #3

Filtrado por: Humans

Embase

Estrategia de búsqueda de la pregunta económica No. 4 en la base Embase

#1	'nonhodgkin lymphoma'/exp OR 'follicular lymphoma'/exp
#2	'rituximab'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'mabthera'/exp
#3	'cost'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'economic evaluation'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([article]/lim OR [review]/lim) AND [1985-2014]/py
#4	#1 AND #2 AND #3

Cochrane

Estrategia de búsqueda de la pregunta económica No. 4 en la base Cochrane

#1	("non-Hodgkin lymphoma" or "follicular lymphoma").ab,hw,kw,ti.
#2	(Rituximab or mabthera or "monoclonal antibody" or anti-CD20 or IDEC-C2B8).ab, hw, kw, ti.
#3	("cost effectiveness analysis" or 'economic evaluation' or cost or "health care costs").ab,hw,kw,ti
#4	#1 AND #2 AND # 3

NHS EED ,HTA

Estrategia de búsqueda de la pregunta económica No. 4 en la base NHS EED, HTA

#1	Follicular lymphoma
#2	Rituximab
#4	#1 AND #2

Econlit

Estrategia de búsqueda de la pregunta económica No. 4 en la base Econlit

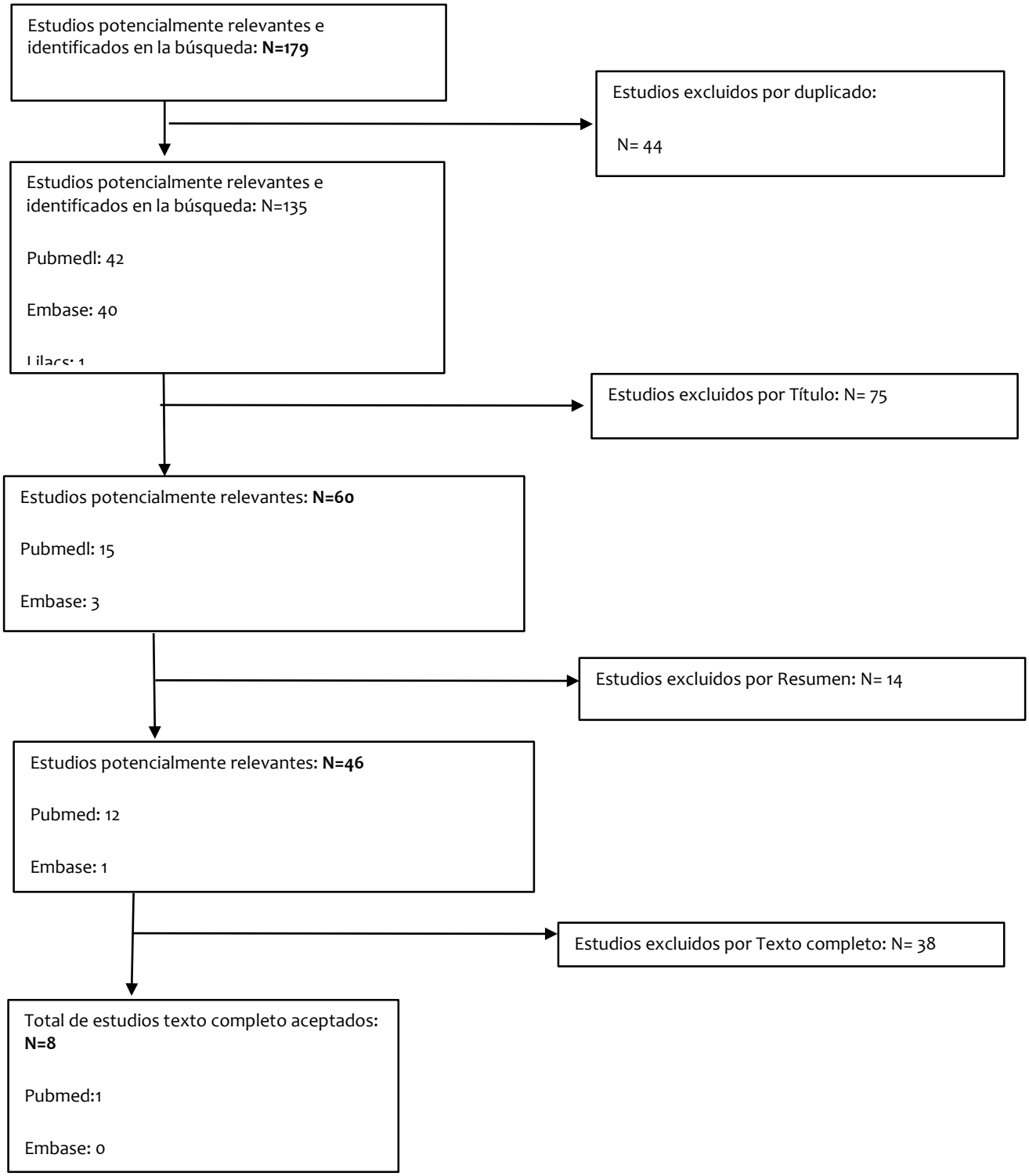
#1	"non-Hodgkin lymphoma" OR "follicular lymphoma"
#2	rituximab OR "monoclonal antibody" OR anti-CD20 OR IDEC-C2B8"
#3	#1 AND #2

LILACs

Tabla 7. Estrategia de búsqueda de la pregunta económica No. 4 en la base LILACs

#1	"linfoma no hodgkin" OR "non-Hodgkin lymphoma" OR "linfoma folicular" OR "follicular lymphoma"
#2	rituximab OR mabthera OR "anticuerpo monoclonal" OR anti-CD20 OR IDEC-C2B8
#3	"análisis de costos" OR "cost effectiveness analysis" OR 'economic evaluation' OR "evaluación económica" OR cost OR costos
#4	#1 AND #2 AND 3

Figura 1. Flujograma de selección de artículos para evaluación correspondientes a la pregunta económica



10.14.5. Tablas de evidencia estudios de evaluación económica

Tabla de evidencia estudio de Deconinck 2010

Identificación del estudio	Deconinck 2010 (3)
Autores	Eric Deconinck, Houda Miadi-Fargier, Claude Le Pen and Pauline Brice4
País	Francia
Tipo de estudio	Evaluación económica de costo-efectividad
Intervención(es)	Terapia de mantenimiento con rituximab luego de la terapia de inducción
Comparador(es)	Práctica estándar (observación)
Perspectiva	Servicio Nacional de Salud de Francia
Horizonte temporal	Toda la vida 3% salud, 0% beneficios
Tipo de modelo	Modelo de transición Markov
Medida de efectividad	Años de Vida Ganados (AVG) – Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC).
Resultados	El mantenimiento con Rituximab resultó en una ganancia de 1,19 años de supervivencia o 1,04 AVAC a un costo adicional de €9064 en relación con la estrategia de observación. Las RCEIs fueron €7612 por AVG y €8.729 por AVAC.
Análisis de sensibilidad	Mediante el análisis de los efectos de las diferentes hipótesis de modelización, las RCEIs de rituximab versus observación van desde rituximab dominante hasta un costo de € 43 300 por AVG o € 49 700 por AVAC. A pesar de esta amplia gama, la mayoría de IC
Conclusiones	Los resultados de la modelización económica tienden a mostrar que Rituximab puede ser una estrategia costo-efectiva, con RCEIs de €7612 y €8729 por AVG y por AVAC respectivamente, y que los costos de Rituximab fueron parcialmente compensados por un menor costo de recaída debido a un mayor tiempo del estado de salud libre de la enfermedad en los pacientes del grupo de mantenimiento.

Tabla de evidencia estudio Hayslip 2008

Identificación del estudio	Hayslip 2008 (4)
Autores	John W. Hayslip, Kit N. Simpson

País	Estados Unidos
Tipo de estudio	Evaluación económica de costo-efectividad
Intervención(es)	Rituximab adyuvante para los pacientes de 65 a 70 años que tienen una segunda remisión
Comparador(es)	Práctica estándar (observación)
Perspectiva	Sistema de Salud de Estados Unidos
Horizonte temporal	5 años 3% salud y beneficios
Tipo de modelo	Análisis de decisión
Medida de efectividad	Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC).
Resultados	La relación coste-efectividad incremental descontado (RCEI) para la adición de Rituximab adyuvante se estima en US$ 19.522 / AVAC ganado. La RCEI no ajustado fue de US$ 16 586 / AVAC ganado.
Análisis de sensibilidad	La RCEI ajustado luego del análisis de sensibilidad fue de US$ 181,105, que es superior a los valores generalmente aceptados como costo-efectivos en los Estados Unidos. La RCEI más bajo, de US$ 6991, se predijo si el costo de la Rituximab se reduce en un 20%.
Conclusiones	Rituximab adyuvante de continuación ofrece un beneficio clínico para los pacientes de 65 a 70 años que tienen una segunda remisión de FL a un costo aceptable en general para el sistema de salud de EE.UU

Tabla de evidencia estudio Kasteng 2008

Identificación del estudio	Kasteng 2008 (5)
Autores	Kasteng F, Erlanson M, Hagberg H, Kimby E, Relander T, Lundkvist
País	Suecia
Tipo de estudio	Evaluación económica de costo-efectividad
Intervención(es)	Rituximab como terapia de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular en remisión después del tratamiento de segunda línea.
Comparador(es)	Práctica estándar (observación)
Perspectiva	Profesional de salud
Horizonte temporal	Toda la vida. 3% salud y beneficios
Tipo de modelo	Modelo de transición Markov

Medida de efectividad	Años de Vida Ganados (AVG) – Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC).
Resultados	Rituximab de mantenimiento tuvo un coste incremental por AVAC ganado de €12 600 y un coste incremental por AVG de €11 200. La esperanza de vida en pacientes en mantenimiento con Rituximab fue de 1,0 año más que para los pacientes en observación (5,96 vs 4,94) El mantenimiento con rituximab se asoció con 0,9 AVAC adicional, y los costos por paciente fueron €11 500 mayores en el grupo de tratamiento, en comparación con la observación.
Análisis de sensibilidad	La terapia de mantenimiento con Rituximab fue más eficaz con una efectividad incremental de más de 0,37 AVAC en el 100% de las simulaciones. El efecto incremental promedio en el análisis probabilístico fue de 0,9 AVAC y el costo incremental promedio fue t11 500. La curva de aceptabilidad del AS probabilístico muestra que el tratamiento podría incurrir en un coste por AVAC ganado de menos de 400 t25 en el 100% de los casos simulados.
Conclusiones	Los resultados indican que el tratamiento de mantenimiento con Rituximab luego de la terapia de inducción con éxito en pacientes con recaída de linfoma folicular refractario / en Suecia es rentable en comparación con la observación.

Tabla de evidencia estudio Hornberger 2012

Identificación del estudio	Hornberger 2012 (6)
Autores	John Hornberger, Rebecca Chien, Mark Friedmann, Leona Han , Ashwini Shewade
País	Estados Unidos
Tipo de estudio	Evaluación económica de costo-efectividad
Intervención(es)	Terapia de mantenimiento con Rituximab
Comparador(es)	Práctica estándar (observación)
Perspectiva	Tercer pagador
Horizonte temporal	Toda la vida. 3% salud y beneficios
Tipo de modelo	Modelo de transición Markov
Medida de efectividad	Años de Vida Ganados (AVG) – Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC).

Resultados	R-mantenimiento aumentó la sobrevida libre de progresión en 1,50 años, la sobrevida global en 1,21 años y en los AVAC ganados por 1,11 años. El costo incremental del tratamiento de mantenimiento fue US$ 38 545. El coste por AVG y AVAC ganado fue de $ US31 934 y US$ 34 842, respectivamente.
Análisis de sensibilidad	Si R-mantenimiento afecta a la tasa de progresión de sólo 3 años, el coste por AVAC se incrementará a US$ 62 037. También aumentaría a US$ 54 038, si el índice de riesgo de PFS se incrementa hasta el percentil 95 (índice de riesgo= 0.68). El análisis probabilístico indica que hay una probabilidad del 10% que el coste por AVAC superará los US$ 58 000, y menos del 5% de que el coste por AVAC ganado superará los US$ 67 000
Conclusiones	Dentro de las limitaciones de la modelización de los resultados a largo plazo, el tratamiento R-mantenimiento en pacientes que recibieron R-quimio en no tratados previamente f-NHL en comparación con la observación sola después R-quimioterapia como tratamiento de primera línea para el f-NHL es rentable desde el perspectiva del financiador EE.UU.

Tabla de evidencia estudio Grupo de Farmacoeconomía 2008

Identificación del estudio	Grupo de Farmacoeconomía 2008 (7)
Autores	Grupo de Farmacoeconomía del Linfoma Folicular
País	España
Tipo de estudio	Evaluación económica de costo-efectividad
Intervención(es)	Tratamiento de mantenimiento con Rituximab
Comparador(es)	Práctica estándar (observación)
Perspectiva	Sistema Nacional de Salud Español
Horizonte temporal	Horizonte temporal de 10 años y tasa anual de descuento (costes y beneficios) del 3,5%.
Tipo de modelo	Modelo de transición
Medida de efectividad	Costo de ganar un año de vida ajustado por calidad (AVAC), por año de vida ganado (AVG) y por AVG libre de progresión.
Resultados	En el caso básico, el coste por AVAC ganado con el tratamiento más efectivo (mantenimiento con Rituximab) fue de 9.358 €, el coste por AVG fue de 8.493 € y el coste por ASLP ganado fue de 5.485 €

Análisis de sensibilidad	Los resultados de los análisis de sensibilidad estuvieron, en todos los casos, por debajo de los 30.000 € por AVAC ganado, con valores que oscilaron entre 5.823 € (1 año de intervalo entre tratamientos pos-progresión) o 7.263 € (extensión del beneficio del tratamiento hasta 30 años) y 22.160 € (reduciendo el beneficio del tratamiento a los dos años del ensayo clínico) por AVAC ganado
Conclusiones	Según este modelo, el tratamiento de mantenimiento con Rituximab es coste-efectivo (coste por AVG < 30.000 €) en los pacientes con linfoma folicular resistente o en recaída que responden al tratamiento de inducción, en comparación con la práctica habitual de observar la evolución de los pacientes.

Tabla de evidencia estudio Castro 2012

Identificación del estudio	Castro 2012 (8)
Autores	Antonio J Castro Gómez, Armando López-Guillermo, Antonio Rueda Domínguez, Antonio Salar, Cristina Varela Moreno y Carlos Rubio-Terrés.
País	España
Tipo de estudio	Evaluación económica de costo-efectividad
Intervención(es)	Tratamiento de mantenimiento del LF tras la inducción en primera línea con Rituximab
Comparador(es)	Práctica estándar (observación)
Perspectiva	Sistema Nacional de Salud Español
Horizonte temporal	30 años. 3.5% costos y beneficios
Tipo de modelo	Markov
Medida de efectividad	Año de Vida Ajustado por Calidad; (AV): el tiempo en el que los pacientes sobreviven sin progresión de la enfermedad; y los costes asociados a los estados SLP-1L
Resultados	El coste por año de vida ganado (AVG) y por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado, fue de € 5.663 y €6.253, respectivamente.
Análisis de sensibilidad	Los resultados de los análisis de sensibilidad oscilaron entre 4.222 € por AVG (tasa de descuento anual del 1,5%) y 8.766 € por AVAC ganado (horizonte temporal de 10 años). El análisis de sensibilidad probabilístico confirmó la estabilidad del caso base, con un coste por AVAC ganado de 7.541 €. Rituximab fue coste-efectivo en el 100% de las simulaciones efectuadas

Conclusiones	En comparación con la observación, el tratamiento de mantenimiento con Rituximab del LF que responde a la inducción en primera línea, es coste-efectivo de acuerdo con el presente modelo.

Tabla de evidencia estudio Soini 2010

Identificación del estudio	Soini 2010 (9)
Autores	E. J. O. Soini, J. A. Martikainen & T. Nousiainen
País	Finlandia
Tipo de estudio	Evaluación económica de costo-efectividad
Intervención(es)	Rituximab
Comparador(es)	1. Como una inducción única (RCHOP) 2. Como inducción y terapia de mantenimiento (RCHOP-R) o 3. Nada (CHOP).
Perspectiva	Proveedor de Servicios de Salud
Horizonte temporal	Toda la vida 3% salud y beneficios
Tipo de modelo	Markov
Medida de efectividad	AVAC-AVG
Resultados	RCHOP-R dio lugar a una relación coste-efectividad incremental (RCEI) de € 14 360 por AVAC ganado seguido RCHOP (12 € 123 por AVAC ganado) en comparación con el CHOP solo.
Análisis de sensibilidad	En los análisis de sensibilidad de una vía, se encontró que las estimaciones de costo-efectividad son relativamente insensibles a los cambios en los parámetros clave. RCHOP-R fue el tratamiento óptimo con el nivel DAP superior a 18 € 399 por AVAC ganado.
Conclusiones	RCHOP-R es una opción potencialmente rentable para el tratamiento de FL.

Tabla de evidencia estudio Hinojosa 2008

Identificación del estudio	Hinojosa 2008 (10)
Autores	Rosina Hinojosa*, R. Marco Gómez, Carlos A. Battilana
País	Perú
Tipo de estudio	Evaluación económica de costo-efectividad
Intervención(es)	Rituximab como terapia de mantenimiento
Comparador(es)	a) Terapia de inducción con CHOP; luego mantenimiento con Rituximab (Mabthera TM) vs. Observación y, b) Terapia de inducción con CHOP-R; luego mantenimiento con Rituximab (Mabthera TM) vs. Observación.
Perspectiva	Pagador de los Servicios de Salud

Horizonte temporal	No es claro
Tipo de modelo	No se menciona
Medida de efectividad	No es claro
Resultados	a) Dar Rituximab (MabtheraTM) como terapia de mantenimiento en forma posterior a la quimioterapia inicial, genera una supervivencia libre de progresión que es 30.6 meses mayor respecto al brazo de observación; bajo esta opción es necesario invertir S/.1,521.62 adicionales por paciente a fin de ganar un mes más de vida y b) Dar Rituximab (MabtheraTM) como terapia de mantenimiento luego de dar quimioterapia y Rituximab (MabtheraTM) en la inducción, genera una supervivencia que es 28.8 meses mayor frente al brazo de observación; bajo esta opción es necesario invertir S/.1,943.44 adicionales por paciente a fin de ganar un mes más de vida.
Análisis de sensibilidad	No aplica
Conclusiones	En ambos casos, se comprueba que la inversión adicional por usar Rituximab (MabtheraTM) está plenamente justificada tomando en cuenta los meses adicionales de vida logrados por cada paciente tratado.

10.15. Anexo 15. Participantes consenso de expertos

NOMBRE COMPLETO	INSTITUCIÓN
CLAUDIA CASAS	HOSPITAL SAN JOSÉ
VIRGINIA ABELLO	HOSPITAL SAN JOSÉ
MARIA VICTORIA HERRERA	HOSPITAL SAN IGNACIO
ALICIA HENAO	ASTORGA CLÍNICA DE ONCOLOGÍA
ANDRES AVILA	ASTORGA CLÍNICA DE ONCOLOGÍA
JOAQUIN ROSALES	FUNDACIÓN VALLE DE LILI
MARIO PEREIRA	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
MARCOS ARANGO	HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE
MARIA NELLY DE ARBOLEDA	HOSPITAL SAN IGNACIO
PAULA PINZON	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CAROLINA FAJARDO	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
JUAN CAMILO FUENTES	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CARMEN LUCIA ROA	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
MARTHA LUCIA DIAZ	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
JOSE DOMINGO TORRES	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SAN VICENTE FUNDACIÓN
JUAN FELIPE COMBARIZA	HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE
LEONARDO ENCISO OLIVERA	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CLAUDIA DEL PILAR AGUDELO	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
MARTHA DAZA	TORRE MEDICA DEL MAR
JOSÉ MARÚN CHAGIN	CENTRO CANCEROLÓGICO DEL CARIBE
CARLOS DANIEL BERMUDEZ	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
ALEJANDRO REYES	HOSPITAL MILITAR
WILLIAM MANTILLA	FUNDACIÓN CARDIO INFANTIL
HUMBERTO MARTINEZ	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
MARTIN CAÑON	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
JULIO CESAR SOLANO	HOSPITAL SAN IGNACIO
DIANA RIVERA	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
JHONY ALBERTO CARDENAS	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
ALEJANDRO OSPINA	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CLAUDIA SOSSA	FOSCAL
MIRYAM RODRIGUEZ	FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ

Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años.

GOBIERNO DE COLOMBIA

gpc.minsalud.gov.co