



GOBIERNO DE LA
REPÚBLICA DOMINICANA

SALUD PÚBLICA

PROTOCOLO DE MANEJO DE LINFOMA HODGKIN EN ADULTOS

SANTO DOMINGO
REPÚBLICA DOMINICANA



PROTOCOLO DE MANEJO DE LINFOMA HODGKIN EN ADULTOS

República Dominicana
Septiembre, 2024



® **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social**

Título original: Protocolo de Manejo de Linfoma Hodgkin en Adultos

Coordinación editorial

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

Formato gráfico y diagramación

Enmanuel Trinidad, Dirección de Normas, Guías y Protocolos, MISPAS

eISBN: 978-9945-644-79-1

Primera Edición

Septiembre, 2024

Santo Domingo, República Dominicana

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud, a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



AUTORIDADES

Dr. Víctor Elías Atallah Lajam

Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

Dr. José Antonio Matos Pérez

Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio

Viceministro de Salud Colectiva

Lcdo. Miguel Antonio Rodríguez Viñas

Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

Lcda. Raysa Bello Arias de Peña

Viceministro de Asistencia Social

Dr. Fernando José Ureña González

Viceministro de Salud Pública

EQUIPO RESPONSABLE

Dra. Altagracia Milagros Peña González. Directora de Normas, Guías y Protocolos
Lcda. Yessica Rondón Díaz. Encargada de Documentos Técnicos Sanitarios

EQUIPO ELABORADOR

Sociedad Dominicana de Hematología

Dra. Mayra Pimentel. Internista-Hematólogo. Gerente del Servicio de Hematología del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART)

Dra. Evelin Mena. Médico Hematólogo-Internista adjunto

Dra. Yehey Calderón. Médico Hematólogo en Clínica Dr. Perozo, Red Oncológica Dominicana y Grupo Médico Libertad

Dra. Franlina Fernández. Médico Hematólogo. Clínica Dr. Bonilla. Clínica HEMMI. RODI Santiago. Centro Diagnóstico de Navarrete. Docente de la Cátedra de Hematología, UTESA

Dra. Amaya Henríquez. Médico Hematóloga-Internista. ONCOSERV Santo Domingo

REVISORES EXTERNOS

Dra. Esmedaly Berenise Romero Pérez. Hematóloga-internista, Hospital Salvador B. Gautier

Dra. Deniss Díaz Tavárez. Hematóloga-internista, Instituto del Cáncer Rosa Emilia Tavares (INCART)

ASESORÍA Y VIABILIDAD JURÍDICA, METODOLÓGICA Y SANITARIA

Dirección de Normas, Guías y Protocolos

Lcda. Anel Payero González. Coordinadora técnico legal

Dra. Ibsen Veloz Suárez. Encargada de Reglamentación Sanitaria

Dra. Delia Naís Castillo. Analista de Documentación Sanitaria

Lcda. Dayanara Lara Vittini. Analista de Documentación

RESOLUCIÓN MINISTERIAL



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL

Resolución Núm. 0017-2024.

Que pone en vigencia los Documentos Normativos y Técnicos Sanitarios para Diversos Eventos Clínicos.

El **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**, Institución Estatal organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de la Administración Pública No. 247-12, G.O.Núm.10691, del catorce (14) de agosto del año dos mil doce (2012) y la ley General de Salud No. 42-01, de fecha ocho (8) de marzo del año dos mil uno (2001), debidamente provista de su Registro Nacional de Contribuyente (RNC) Núm. 401007398, con domicilio y asiento social principal en la avenida Héctor Homero Hernández Vargas, esquina avenida Tiradentes, ensanche la Fe, debidamente representado por el Ministro **Dr. Víctor Elías Atallah Lajam**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la cédula de identidad y electoral No. 001-0974857-4, médico de profesión, con domicilio y residencia en esta ciudad de Santo Domingo, Distrito Nacional.

Considerando (1): Que la rectoría del Sistema Nacional de Salud está a cargo del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, y sus expresiones territoriales, locales y técnicas. Esta rectoría será entendida como la capacidad política del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS), de máxima autoridad nacional en aspectos de salud, para regular la producción social de la salud, dirigir y conducir políticas y acciones sanitarias, concertar intereses, movilizar recursos de toda índole, vigilar la salud y coordinar acciones de las diferentes instituciones públicas y privadas y de otros actores.

Considerando (2): Que los Ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo. 2

Considerando (3): Que la Ley General de Salud No. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social No. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL

de la función de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, las cuales son asignadas al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Considerando (4): Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana a través de la mejora continua y la satisfacción de las necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

Considerando (5): Que una de las funciones del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como ente rector del sector salud, establecidas por la Ley General de Salud No. 42-01, es la de formular todas las políticas, medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes.

Considerando (6): Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

Considerando (7): Que es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL

Considerando (8): Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

Considerando (9): Que, el Ministerio de Salud Pública ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

Considerando (10): Que, la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

Vista: La Constitución de la República Dominicana, de fecha del 13) de junio de 2015.

Vista: La Ley Orgánica de la Administración Pública, No.247-12 de fecha 14 de agosto del 2012.

Vista: La Ley General de Salud, No.42-01 del 8 de marzo de 2001 y sus reglamentos de aplicación.

Vista: La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, N0. 87-01 de fecha 8 de mayo del 2001 y sus reglamentos de aplicación.

Vista: La Ley de la Estrategia Nacional de Desarrollo, No. 1-12 de fecha 25 de enero del 2012.

Vista: La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, No. 166-12 del 19 de junio de 2012.

Vista: La Ley que crea el Sistema Nacional de Salud, No. 123-15 de fecha 16 de julio de 2015.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL

Visto: El Decreto No. 434-07, que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas, de fecha 18 de agosto del 2007.

En virtud de las atribuciones que me confiere la Ley General de Salud, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

Primero: Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

Segundo: Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Normas Generales para la Implementación de la Revista Dominicana de Salud
2. Manual Operativo de la Dirección de Inmunoprevenibles por Vacuna
3. Guía para comunicación sobre Vacunación Segura
4. Manual Integrado de supervisión Monitoreo y Evaluación
5. Procedimientos de cuidados de enfermería en la canalización umbilical
6. Procedimientos de cuidados en personas viviendo con diabetes y enfermedad periodontal
7. Protocolo de atención para cirugía de reconstrucción mamaria con implantes y expansores tisulares
8. Protocolo de atención sobre criterios de seguridad en cirugía plástica de liposucción
9. Protocolo de manejo de Linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes
10. Protocolo de manejo de Linfomas No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes
11. Protocolo de Manejo de Linfoma Hodgkin en adultos
12. Protocolo de Manejo de la Otitis Media Aguda
13. Guía para el llenado y uso correcto de la Cedula de Salud del niño y la niña menor de 5 años
14. Guía de Atención de las embarazadas con VIH en la República Dominicana (Actualización)

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL

Tercero: El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

Cuarto: Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

Quinto: Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONGs.

Sexto: Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información a publicar en el portal web institucional el contenido de la presente resolución.

En Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, a los catorce (14) días del mes de noviembre del año dos mil veinticuatro (2024).


Dr. Víctor Elías Atallah Lajam
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

CONTENIDO

0.	SIGLAS Y ACRONIMOS.....	13
1.	INTRODUCCIÓN	14
2.	OBJETIVO	15
3.	EVIDENCIAS CIENTÍFICAS	15
4.	USUARIOS DEL PROTOCOLO.....	15
5.	POBLACIÓN DIANA	16
6.	DEFINICIÓN	16
7.	CLASIFICACIÓN SEGÚN CIE-10.....	16
8.	POSIBLES CAUSAS Y FACTORES DE RIESGOS	16
9.	CLASIFICACIÓN	17
10.	HISTORIA CLÍNICA	17
11.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	18
11.1	Examen físico.....	18
12.	DIAGNÓSTICO.....	18
13.	ESTADIFICACIÓN	19
14.	ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA.....	20
14.1	Estadificación pronóstica en estadios precoces.....	20
14.2	Estadificación en estadios avanzados ⁷	21
15.	TRATAMIENTO	23
15.1	Generalidades ⁷	23
15.2	Tratamiento en estadio limitado o localizado de pronóstico desfavorable ⁷	25
15.3	Tratamiento en estadios avanzados.....	26
16.	LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTE VIH (+)	27
17.	EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO.....	28
18.	RECAIDA.....	28
18.1	Esquemas de tratamiento en recaída ⁸	29
18.2	Tratamiento del LH a predominio linfocítico nodular ⁹	30
18.2.1	Estadios IA favorables (No voluminoso y de bajo riesgo)	30
18.2.2	Estadios IIA favorables (Grupo de bajo riesgo).....	30
18.2.3	Estadios IA y IIA con factores de riesgo y IB/IIB sin masa voluminosa ni extranodal (grupo riesgo intermedio)	30
18.2.4	Estadios II B voluminoso o masa extranodal, III y IV (grupo alto riesgo).....	30
18.3	Tratamiento de LH a predominio Linfocítico Nodular en recaída ⁹	31

19.	SEGUIMIENTO	31
20.	TOXICIDAD TARDÍA	31
21.	CRITERIOS DE INGRESO	32
22.	CRITERIOS DE EGRESO	32
23.	ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y LA FAMILIA	32
23.1	Expectativas y pronóstico	32
23.2	Posibles complicaciones	32
23.3	Recomendaciones generales	33
24.	INDICADORES	34
25.	BIBLIOGRAFÍA	35
26.	FLUJOGRAMAS	37

0. SIGLAS Y ACRONIMOS

ABVD	Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina
BEACOPP	Bleomicina, Etopósido, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbacin y Prednisona
CHOP	Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona
DHAP	Dexametasona, cisplatino y citarabina
DLCO	Prueba de difusión de monóxido de carbono pulmonar
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
ESHAP	Etopósido, metilprednisolona, citarabina en dosis alta, cisplatino
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GEMOX	Gemcitabina, oxaliplatino
GHSG	German Hodgkin´s Study Group
GLOBOCAN	Registro Global del Cáncer
GVD	Gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal
ICE	Ifosfamida, carboplatino y etopósido
IGEV	Ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina
IPS Score	International Prognostic Score de Hasenclever
LH	Linfoma de Hodgkin
LHc	Linfoma de Hodgkin Clásico
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-C	National Cancer Institut of Canadá
PET-i	Tomografía por emisión de positrones interim
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Sobrevida libre de progresión
Stanford V	Doxorubicina, vinblastina, mostaza nitrogenada, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona
TAC	Tomografía axial computarizada
TAPH	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
TARGA	Terapia antirretroviral de gran actividad
TARV	Terapia antirretroviral
TC	Tomografía computarizada con contraste
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHS	Virus Herpes
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas representan el 5% de la incidencia del cáncer y aproximadamente el 4% de todas las muertes relacionadas con él. La incidencia de linfoma ha aumentado espectacularmente en la última mitad del siglo XX.¹

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna poco frecuente que representa aproximadamente el 15% de todos los linfomas y afecta principalmente a pacientes jóvenes. Tiene una incidencia de 2 a 3 casos por 100,000 personas cada año y una incidencia bimodal de acuerdo con la edad. Es el cáncer más común entre los jóvenes de 15 a 19 años³ y se observa un segundo pico en pacientes mayores de 60 años. La historia del tratamiento del LH representa una historia de éxito notable en la que el LH ha pasado de ser una enfermedad incurable a una neoplasia con un pronóstico excelente.²

La enfermedad se caracteriza por un bajo número de células malignas derivadas de linfocitos B y un microambiente inflamatorio extenso. Este cuadro histopatológico único y su patogénesis todavía se conocen sólo parcialmente. En algunos pacientes, la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) debe considerarse un factor relevante en la patogénesis. Ciertos factores genéticos y la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) se han descrito como factores de riesgo independientes.²

De acuerdo con las estimaciones del Registro Global del Cáncer (GLOBOCAN), en la Republica Dominicana, en el 2022 se registraron 20,171 casos nuevos de cáncer, con 11,744 muertes. En el caso de LH se estimaron 233 casos nuevos para el mismo año, con 66 muertes reportadas. En los últimos 5 años se estimaron 847 casos para una incidencia acumulada de 1.7 por 100,000 hab.⁴

El síntoma más frecuente que presentan las personas con linfoma de Hodgkin es el crecimiento de los ganglios linfáticos, que se caracteriza por la aparición de tumoraciones o inflamaciones no dolorosas a nivel del cuello, la axila o, menos frecuentemente, la ingle.⁵

El tratamiento del LH representa un historial de éxito notable al pasar de ser una enfermedad incurable a una neoplasia con un mejor pronóstico. El tratamiento consiste en quimioterapia y/o radioterapia con tasas de curación de aproximadamente el 80%. El tratamiento de segunda línea consiste principalmente en quimioterapia de rescate intensiva seguida de dosis altas de quimioterapia y eventualmente trasplante autólogo de células madre. Los enfoques novedosos, como los fármacos de anticuerpos conjugados y junto con los inmunomoduladores, han mostrado resultados impresionantes en la clínica.²

En las últimas décadas se ha producido un progreso significativo en el tratamiento de los pacientes con linfoma de Hodgkin; en la actualidad, la enfermedad es curable en al menos el 80% de los pacientes. La aparición de opciones de tratamiento más eficaces ha mejorado las tasas de supervivencia a los 5 años, que no han tenido comparación con ningún otro cáncer en las últimas cuatro décadas.

2. OBJETIVO

Estandarizar el manejo y tratamiento del Linfoma Hodgkin (LH), a través de una correcta evaluación de pruebas diagnósticas que permita una selección adecuada del tratamiento en los distintos escenarios para establecer medidas de soporte destinadas a evitar o disminuir la aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad y mejorar los resultados del tratamiento.

3. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

- Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Protocolo Clínico Linfoma de Hodgkin. Programa de Cáncer del Adulto. 2019. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/site/noticia.php?id=230>
- Albarrán Severo B, Caballero Barrigón MD, Caberzudo Moreno M, et al. Guía de Linfomas 2020; 2020. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
- Agriello E. Alfonso G, Ardaiz M, et al. Sociedad Argentina de Hematología. Linfomas. Disponible en: <https://sah.org.ar/docs/guias/2021/Linfomas-Guia-2021-Libro.pdf>
- Guía de Práctica Clínica. Linfoma de Hodgkin Clásico: Actualización En Abordaje Diagnóstico y Terapéutico de Paciente Adulto. Primera Edición. 2019. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>

4. USUARIOS DEL PROTOCOLO

El abordaje y tratamiento del LH deberá ser evaluado por un equipo multidisciplinario compuesto por: médicos hematólogos, radioterapeuta, anatomopatólogo, radiólogo, cirujano oncólogo, cirujano general, médico internista y otorrinolaringólogos.

5. POBLACIÓN DIANA

Población con diagnóstico de LH con edad igual o mayor a 18 años.

6. DEFINICIÓN

El Linfoma de Hodgkin (LH) recibió su nombre del patólogo británico Thomas Hodgkin, quien en el año 1832 describió varios casos de personas con síntomas de un cáncer que afecta los ganglios linfáticos, denominándose “enfermedad de Hodgkin” durante aproximadamente 170 años. A fines del siglo XX, se determinó que la célula maligna deriva de un linfocito de estirpe B, motivo por el cual es llamada “linfoma de Hodgkin”, neoplasia hematológica que en la actualidad constituye uno de los tipos de cáncer más curables.⁷

7. CLASIFICACIÓN SEGÚN CIE-10

- C81 Enfermedad de Hodgkin

8. POSIBLES CAUSAS Y FACTORES DE RIESGOS

Varios factores parecen favorecer la aparición de LH: ²

- El riesgo significativamente mayor de gemelos idénticos indica firmemente el papel de la genética en la LH. Se ha descrito que un par de polimorfismos en los genes que regulan las funciones inmunológicas están asociados con un mayor riesgo de LH.
- El VEB se detecta en casi el 45% de los pacientes con LH. Sin embargo, algunos subtipos, como el esclerosante nodular, rara vez muestran el genoma viral intracelular de Epstein-Barr. Por lo tanto, una infección por VEB vencida parece ser un mecanismo desencadenante del desarrollo de LH en algunos pacientes, pero no es suficiente para el desarrollo de LH por sí sola.
- Las personas VIH positivas generalmente tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma de Hodgkin asociado al VIH. La incidencia de linfoma de Hodgkin asociado al VIH ha aumentado con la mejora de la competencia inmunitaria lograda mediante la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), lo que pone de relieve el papel patogénico del microambiente inflamatorio.
- La combinación de factores genéticos, hábitos en determinados medios socioeconómicos e influencias externas como las infecciones virales parecen aumentar el riesgo de enfermedad.

9. CLASIFICACIÓN

Hasta 2022 la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores hematopoyéticos divide al linfoma de Hodgkin en dos grandes grupos: ⁵

a) **Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular:**

Este linfoma representa menos del 5% de los casos, se caracteriza por la presencia de células malignas llamadas células en “palomita de maíz” por la forma especial que presenta el núcleo de estas células. Esta variante tiene un comportamiento muy poco agresivo (el paciente puede vivir años con la enfermedad sin que ésta suponga un peligro para su vida) y responde muy bien a los tratamientos. Sin embargo, puede presentar recaídas varios años después del tratamiento inicial que, en general, responden muy bien a los sucesivos tratamientos.

b) **Linfoma de Hodgkin clásico:**

Representa más del 95% de los casos y se caracteriza por la presencia en el ganglio linfático de células gigantes con varios núcleos celulares (células de Reed-Sternberg). Este grupo se divide a su vez en cuatro variantes que, en la actualidad, tienen una evolución muy similar y el tratamiento es el mismo para las cuatro. El linfoma de Hodgkin clásico sin tratamiento es una enfermedad que puede poner en peligro la vida del paciente en unos meses o en pocos años y, por ello, siempre requiere tratamiento.

La clasificación de linfoma de Hodgkin clásico es la siguiente:

- Linfoma de Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular.
- Linfoma de Hodgkin clásico tipo celularidad mixta.
- Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.
- Linfoma de Hodgkin clásico tipo depleción linfocítica.

10. HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica detallada, el examen clínico y los procedimientos diagnóstico por imágenes, incluida la tomografía computarizada con contraste (TC) y la tomografía por emisión de positrones con 18FDG (PET-CT), son obligatorios para la estadificación inicial. Además, la PET-CT es muy sensible para detectar la afectación de la médula ósea y permite omitir la biopsia de médula ósea en caso de negatividad de la PET.² También se debe utilizar la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y exploración física completa, incluyendo edad, género, raza, peso y constantes vitales; valoración de comorbilidades (Ej., escala GEM, índice de comorbilidad de Charlson).⁸

En el flujograma 1 se describe la ruta a seguir ante la sospecha de LH.

11. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aparte de una buena historia clínica y un examen físico completo, debe incluirse la determinación de los síntomas B (fiebre inexplicable $>38^{\circ}\text{C}$, sudoración nocturna profusa o pérdida de peso de $>10\%$ del peso corporal dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico; otros síntomas asociados son intolerancia al alcohol, prurito, fatiga y bajo estado funcional)⁶, característico en el LH clásico.⁷

Las manifestaciones del LH de predominio linfocitario: representa menos del 5% de los casos de LH, suele detectarse por primera vez como una adenopatía solitaria de localización cervical, axilar o inguinal. No tiene patrón de diseminación uniforme, a diferencia del LH clásico.⁷

11.1 Examen físico

Se dirige a detectar ganglios linfáticos u órganos (hígado, bazo) aumentados de tamaño y a comprobar el estado previo de salud del paciente.⁵

12. DIAGNÓSTICO

Se debe considerar en la valoración inicial las siguientes pruebas:

Pruebas de diagnóstico y evaluación inicial^{5,9}

- Hemograma completo con velocidad de eritrosedimentación.
- Química: hepatograma, LDH, urea, creatinina, proteinograma.
- Serologías: HIV, hepatitis A, B, C, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), VDRL, citomegalovirus y Virus Herpes (VHS) tipo 1,2.
- Tomografía axial computarizada (TAC): la exploración mediante TAC del tórax, el abdomen y la pelvis nos permite conocer si existen ganglios linfáticos internos aumentados de tamaño y si están afectados el bazo, el hígado o el pulmón. Además, es imprescindible para la planificación del tratamiento con radioterapia.
- Tomografía por emisión de positrones con fusión de imágenes con TAC (PET-TC): nos permite conocer con más exactitud que el TAC la extensión de la enfermedad. Además, sirve para evaluar la respuesta al tratamiento cuando el TAC ofrece dudas acerca de la remisión de la enfermedad, porque puede diferenciar la persistencia del linfoma de la presencia de cicatrices residuales no malignas que son muy frecuentes tras el tratamiento del linfoma de Hodgkin.
- Examen funcional respiratorio en pacientes con neumopatía previa o en mayores de 65 años. (Espirometría, prueba de difusión de monóxido de carbono pulmonar (DLCO)).
- Ecocardiograma bidimensional con evaluación de la fracción de eyección ventricular.
- Test de embarazo en mujeres fértiles.

- Vacunación anti-neumococo y antigripal en los meses que corresponda.
- Se puede considerar las opciones de preservación de la fertilidad con cada paciente o acorde al esquema de tratamiento. El ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina) no suele dar esterilidad permanente.
- Recomendar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

13. ESTADIFICACIÓN

El proceso de estadificación no debe exceder 30 días desde la biopsia. En esta etapa el 25% de los pacientes se hospitaliza, dependiendo de su estado general o presencia de complicaciones. Cerca del 45% de los pacientes requerirá instalación de catéter venoso central de inserción periférica o subcutánea. La atención debe ser efectuada por equipo multidisciplinario capacitado.⁷

El conocimiento del estadio es un dato fundamental para que el médico pueda estimar el pronóstico del paciente y decidir el mejor tratamiento. Para evaluar el estadio del linfoma de Hodgkin el hematólogo evalúa lo siguiente⁵:

- El número de áreas de ganglios linfáticos afectados por el linfoma
- La ubicación de los ganglios linfáticos afectados. Es importante si existen áreas ganglionares afectadas a uno o ambos lados del diafragma (el delgado músculo ubicado debajo de los pulmones que separa el tórax del abdomen).
- Si la enfermedad se ha diseminado a la médula ósea, al bazo o a órganos no linfáticos (hígado, pulmón o hueso)

Se utiliza la clasificación de Ann Arbor, con la modificación de Cotswolds.(Ver tabla 1). Cada subtipo se divide en⁹:

- A: sin síntomas B
- B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos.
- La designación con X ya no es necesaria y debe en cambio establecerse el diámetro de la masa tumoral de mayor tamaño.
- E: afectación de un único sitio extra nodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida.

Tabla 1: Clasificación en estadios de Cotswolds

Estadio	Descripción
I	Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (bazo, timo, Waldeyer), con o sin extensión a sitio extra nodal (E) adyacente.
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma, con o sin extensión al área adyacente extra nodal (E). El mediastino es un solo sitio, los hilios se consideran un sitio de cada lado. El número de sitios se indica con un sufijo. (ejemplo: II 3)
III	Afectación de regiones linfáticas o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma.
IV	Afectación de sitios extra nodales más allá de los indicados como E. Afectación visceral

Fuente: Agriello E, Alfonso G, Ardaiz M, et al. Sociedad Argentina de Hematología. Linfomas [Internet]. 2021 [citado 8 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://sah.org.ar/docs/guias/2021/Linfomas-Guia-2021-Libro.pdf>⁹

14. ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA

La estadificación pronóstica de LH clásico se establece en función del estadio clínico: Localizados (I y II) o Avanzados (III y IV) y de la presencia o no de factores de riesgo, que permite categorizar a los pacientes con LH clásico en 3 grupos: (A) Enfermedad precoz sin factores de riesgo, (B) Estadios intermedios o enfermedad precoz con factores de riesgo y (C) estadios avanzados.¹⁰

14.1 Estadificación pronostica en estadios precoces

En los estadios localizados o precoces, la categorización de grupos en riesgo difiere, según utilizemos la clasificación EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), GHSG (German Hodgkin's Study Group), NCI-C (National Cancer Institut of Canadá) o NCCN (National Comprehensive Cancer Network). (Ver Tabla 2)

Tabla 2: Estadificación de LH Clásico en estadios precoces

	EORTC	GHSG	NCI-C	NCCN
Factores de riesgo (*)	Masa Mediastínica >1/3 del diámetro torácico	A. Masa Mediastínica >1/3 del diámetro torácico	Histología diferente de PL/EN	Masa Mediastínica >1/3 del diámetro torácico o cualquier masa > 10 cm de diámetro
	Edad ≥50 años	B. Enfermedad extraganglionar	Edad ≥ 40 años	VSG ≥ 50 o cualquier con síntoma B

	VSG \geq 50 sin síntomas B o \geq 30 con síntomas B	C. VSG \geq 50 sin síntomas B o \geq 30 con síntomas B	VSG \geq 50	\geq 3 áreas ganglionares
		D. \geq 3 áreas ganglionares	\geq 4 áreas ganglionares	> 1 afectación extraganglionar
Favorable	Estadíos I-II supradiaphragmáticos sin factores de riesgos			
Desfavorable	Estadíos I-II supradiaphragmáticos con \geq 1 factores de riesgo	Estadíos I o IIA con \geq 1 factor de riesgo Estadíos IIB con C o D, pero sin A y B	Estadíos I o IIA con \geq 1 factor de riesgo	Estadíos I o II con \geq 1 factor de riesgo (diferenciado entre enfermedad voluminosa y otros factores de riesgos)

*Unidades de VSG en mm/1^{ah}

Fuente: Sehh.es. [Internet]. Guía de Práctica Clínica. Linfoma de Hodgkin Clásico: Actualización En Abordaje Diagnóstico y Terapéutico de Paciente Adulto. Primera Edición. 2019 [citado el 9 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.sehh.es/445documentos/guias/123253-guia-de-practica-clinica-linfoma-de-hodgkin-clasico-actualizacion-en-abordaje-diagnostico-y-terapeutico-de-paciente-adulto>¹⁰

A pesar de no existir consenso sobre un determinado sistema de estratificación de riesgo de LHC en estadios precoces, la mayoría de sistemas, definen como factores de riesgo en estadios precoces: enfermedad voluminosa (\geq 10cm), > 3 territorios afectados, enfermedad extranodal y síntomas B, mientras que a nivel de parámetro VSG, la EORTC diferencia punto de corte en >50 en ausencia de síntomas B y VSG >30 en su presencia y GHSG, define estadio IIB en presencia de masa voluminosa y/o enfermedad extranodal como enfermedad avanzada¹⁰.

Los síntomas B, asociados a peor pronóstico, son: fiebre persistente superior a 38°C, sudoración nocturna y/o pérdida de peso >10% peso en últimos 6 meses. Otros síntomas menos frecuentes, aunque característicos son prurito, intolerancia al alcohol y síndrome constitucional y fatiga, pero no son considerados síntomas B.¹⁰

14.2 Estadificación en estadios avanzados⁷

Pertenecen a este grupo todos los pacientes con estadio III o IV. Constituye alrededor de 40% de los casos y su posibilidad de curación es cercana al 80%. Antes de iniciar el tratamiento de los estadios avanzados se debe valorar la presencia o no de siete factores pronósticos (cada uno de los cuales reduce la tasa de supervivencia en 7-8% por año).

El Score Pronóstico Internacional de Hasenclever (Ver tabla 3), descrito el año 1998, ha mantenido su utilidad hasta hoy día ya que se basa en datos clínicos de fácil aplicación. Sin embargo, ha

perdido precisión y valor, debido a la disponibilidad de QTs más efectivas y mejoría de las terapias de apoyo.

Tabla 3: Score Pronóstico Internacional de Hasenclever

Factor	Puntaje
Edad >45 años	1
Sexo masculino	1
Etapa IV	1
Albúmina <4 g/dl	1
Hemoglobina <10.5 g/dl	1
Leucocitos >15.000/mm ³	1
Linfopenia <600/mm ³ u <8%	1

Fuente: sochihem.cl [Internet]. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Protocolo Clínico Linfoma de Hodgkin. Programa de Cáncer del Adulto. 2019. [citado el 28 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/site/noticia.php?id=230> ⁷

La sobrevida libre de progresión (SLP) a los 5 años de acuerdo con el número de factores de riesgo se detalla en la tabla 3.⁹

En los últimos años el aporte del PET-TC en la evaluación de la respuesta ha permitido identificar un grupo de pacientes de excelente pronóstico en los que es factible la omisión de la radioterapia (RT). No obstante, se debe tener en cuenta que la interpretación correcta de un PET-TC interino o de evaluación al fin del tratamiento, en pacientes con linfoma de Hodgkin, se basa en una escala visual de 5 puntos denominada escala de Deauville que se detalla en la siguiente tabla:

Tabla 4: Escala de Deauville

Puntaje	Descripción
1	Sin lesiones hipermetabólicas
2	Lesiones hipermetabólicas con SUV menor al del pool mediastinal.
3	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al del pool mediastinal y menor al hepático.
4	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al hepático.
5	Lesiones hipermetabólicas nuevas o con considerable captación mayor al SUV (2-3 veces mayor al hepático)
X	Lesiones hipermetabólicas nuevas sin relación al linfoma de base

Fuente: Agriello E, Alfonso G, Ardaiz M, et al. Sociedad Argentina de Hematología. Linfomas [Internet]. 2021 [citado 8 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://sah.org.ar/docs/guias/2021/Linfomas-Guia-2021-Libro.pdf> ⁹

15. TRATAMIENTO

15.1 Generalidades ⁷

- El tratamiento de quimioterapia (QT) debe iniciarse dentro de 10 días desde su indicación y si corresponde tratamiento con Radioterapia, esta deberá efectuarse dentro de 30 días, desde que fue indicado.
- Debe efectuarse por equipo multidisciplinario capacitado; hematólogo, radioterapeuta, patólogo y radiólogo.
- La QT se administrará en sala de hospitalización integral o bien en la unidad centralizada de QT ambulatoria. (Clínica de día)
- En las personas con acceso venoso complejo, se instalará catéter venoso central de inserción periférica o con bolsillo subcutáneo.
- Al inicio y antes de cada ciclo de QT es indispensable el control clínico por el hematólogo con el resultado reciente de hemograma.
- En lo posible, evaluar con PET-CT posterior al 2º ciclo (y antes del 3º) para determinar respuesta y eventual ajuste de terapia, usando la escala Deauville. (Ver tabla 4)

El abordaje terapéutico estándar, el primera línea, en la mayoría de los países europeos y América (Guías NCCN-2018, ESMO-2018 y GELTAMO-2014), es el esquema quimioterápico ABVD, siendo la intensidad de este esquema (número de ciclos administrados), dependiente de la extensión de la enfermedad y presencia o no de factores de riesgo al diagnóstico. ⁹

Como esquema alternativo, el GHSG emplea como esquema estándar BEACOPP escalado (Bleomicina, Etopósido, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbacin y Prednisona) (BEACOPP-e), que si bien producen un aumento en 10-15% en probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años, en estadíos avanzados, ésta es a costa de una mayor toxicidad a corto y largo plazo (neoplasias secundarias, síndromes mielodisplásicos) y secuelas (toxicidad pulmonar, cardiopatía e infertilidad). ¹⁰

Al inicio y durante el tratamiento: control clínico, hemograma y VHS, antes de cada ciclo de QT, día 1 y 15. Hemograma semanal durante la RT.⁷ A continuación, se muestran los esquemas de tratamientos de LH.

Tabla 5: ABVD

Fármaco	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días	Ciclos
Adriamicina	25	SF (100 ml)	30 minutos	I.V	1 y 15	c/28 días
Bleomicina	10 UI	SF (250 ml)	45 minutos			
Vinblastina	6	SF (100 ml)	10 minutos			
Dacarbacina	375	SF (250 ml)	45 minutos			

Número de ciclos:

- Entre 2 y 8 en función del estadio de la enfermedad.

Aspectos complementarios para recordar:

- Hidratación: no precisa (tratamiento ambulatorio).
- Antiemético: granisetron 1 mg u ondansetrón 8 mg i.v. antes de iniciar la quimioterapia.
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg/día.
- Alopurinol 300 mg/día (100 si insuficiencia renal) vía oral durante el primer ciclo.

Como esquema alternativo, el grupo alemán para el estudio del linfoma de Hodgkin (GHSG) emplea como esquema estándar BEACOPP escalado (Bleomicina, Etopósido, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbicina y Prednisona) (BEACOPP-e), que si bien producen un aumento en 10-15% en probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años, en estadios avanzados, ésta es a costa de una mayor toxicidad a corto y largo plazo (neoplasias secundarias, síndromes mielodisplásicos) y secuelas (toxicidad pulmonar, cardiopatía e infertilidad).⁹ (Ver tabla 6 y 7)

Tabla 6: BEACOPP ESTÁNDAR

Fármaco	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días	Ciclos
Bleomicina	10 UI	SG 5% (250 ml)	45 minutos	I.V	8	c/21 días
Etopósido*	100	SF (500 ml)	60 minutos		1-3	
Adriamicina	25	SF (100 ml)	30 minutos		1	
Ciclofosfamida**	650	SG 5% (250 ml)	60 minutos		1	
Vincristina	1,4 (máximo 2)	SF (100 ml)	10 minutos		8	
Procarbicina	100	-	-	V.O	1-7	
Prednisona	40	-	-	V.O	1-14	

Fuente: Salinas R, Artaza G, Bastidas G, et al. Pautas de Quimioterapia En Hemopatías Maligna. Pethema. 8a ed. (PETHEMA, ed.);2021.¹¹

* Dilución: 0,4 mg/ml. ** Administrar MESNA: 600 mg/m² vía oral o intravenosa 0 h, 4 h y 8 h después de la administración de ciclofosfamida. Administrar G-CSF a partir del día 8.

Aspectos complementarios para recordar:

- Hidratación: asegurar una ingesta no inferior a 3l.
- Antiemético: granisetron 1 mg u ondansetrón 8 mg i.v. antes de iniciar la quimioterapia.
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg/día.
- Profilaxis infecciosa: G-CSF desde el día 9 hasta alcanzar neutrófilos $> 1 \times 10^9/l$.
- Alopurinol 300 mg/día (100 si insuficiencia renal) vía oral durante el primer ciclo.

Tabla 7: BEACOPP ESCALADO

Fármaco	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días	Ciclos
Bleomicina	10 UI	SG 5% (250 ml)	45 minutos	I.V	8	c/21 días
Etopósido*	200	SF (500 ml)	60 minutos		1-3	
Adriamicina	32	SF (100 ml)	30 minutos		1	
Ciclofosfamida**	1,200	SG 5% (250 ml)	60 minutos		1	
Vincristina	1,4 (máximo 2)	SF (100 ml)	10 minutos		8	
Procarbazona	100			V.O	1-7	
Prednisona	40				1-14	

Fuente: Salinas R, Artaza G, Bastidas G, et al. Pautas de Quimioterapia En Hemopatías Maligna. Pethema. 8a ed. (PETHEMA, ed.);2021. ¹¹

* Dilución: 0,4 mg/ml. ** Administrar MESNA: 600 mg/m² vía oral o intravenosa 0 h, 4 h y 8 h después de la administración de ciclofosfamida. Administrar G-CSF a partir del día 8.

Aspectos complementarios para recordar:

- Hidratación: asegurar una ingesta no inferior a 3l.
- Antiemético: granisetron 1 mg u ondansetrón 8 mg i.v. antes de iniciar la quimioterapia.
- Protección gástrica: omeprazol 20 mg/día.
- Profilaxis infecciosa: G-CSF desde el día 9 hasta alcanzar neutrófilos $> 1 \times 10^9/l$.
- Alopurinol 300 mg/día (100 si insuficiencia renal) vía oral durante el primer ciclo.

En el flujograma 2 se muestran los pasos de tratamiento en etapas avanzadas.

15.2 Tratamiento en estadio limitado o localizado de pronóstico desfavorable ⁷

Tratamiento con 6 ciclos de ABVD. Agregar RT en caso de masa bulky. Los datos disponibles a la fecha no han mostrado que esquemas de mayor intensidad (ej. Doxorubicina, vinblastina,

mostaza nitrogenada, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona (Stanford V, BEACOPP) sean más efectivos y tienen mayor toxicidad. No se recomienda su uso.

En este subgrupo de pacientes, el tratamiento con BEACOPP basal x 2 ciclos + ABVD x 2 ciclos, y posterior RT 30 Gy ha demostrado mejor control de la enfermedad, pero sin diferencias en supervivencia global y con mayor toxicidad.

La aplicación de estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo y guiadas por PET en enfermedad precoz desfavorable, tienen como objetivo reducir los efectos tóxicos tardíos de la quimio y RT, sin comprometer la eficacia terapéutica, así como la detección precoz de pobres respondedores en PET-i tras segundo ciclo ABVD.¹⁰

En los estadios precoces desfavorables con masa voluminosa mediastínica, se recomienda una estrategia terapéutica similar a estadios avanzados: 2 ciclos iniciales de ABVD, reevaluación con PET-i, y si es negativo, consolidar con 4 ciclos adicionales de ABVD. Los pacientes con LHc en estadio avanzado con masa voluminosa al diagnóstico que alcanzan RC con PET negativa tras ABVD o BEACOPP, se podrá considerar opcionalmente la consolidación con RT complementaria.¹⁰

15.3 Tratamiento en estadios avanzados

Los estadios III y IV son considerados conjuntamente como estadios avanzados¹⁰. La estratificación pronóstica International Prognostic Score de Hasenclever (IPS Score), considera alto riesgo score IPS ≥ 4 . La SLP y supervivencia global (SG) con esquema estándar ABVD, de alrededor del 70% y 82-90% respectivamente, disminuye progresivamente conforme aumenta el número de factores de riesgo, sin embargo, este score no nos permite identificar un grupo de especial de pacientes susceptible de tratamiento individualizado.⁹ Se recomiendan 6 a 8 ciclos de ABVD, especialmente si existe masa inicial >10 cm y se puede evaluar con PET- CT post 2º ciclo: si PET+, se sugiere cambio de esquema a QT rescate, si PET-, continuar ABVD.⁷

El impacto real de otros regímenes más intensivos, a pesar de que suponen un incremento a nivel de SLP y SG, sobre todo en estadios avanzados con IPS ≥ 4 , requiere de un seguimiento más prolongado, debido a que este beneficio, debe ser balanceado frente a su mayor toxicidad a corto y largo plazo, así como secuelas cardíacas, pulmonares, endocrinológicas y segundas neoplasias.¹⁰

En caso de enfermedad avanzada, la RT a campos comprometidos de masa bulky (30 Gy) y si hay masa residual, > 1.5 cm, al completar la terapia. (36-41,4 Gy). Evitarla a no ser que aumente la tasa de curación.⁷

La introducción de Brentuximab Vedotin y de inhibidores de PD-1 como Pembrolizumab y Nivolumab ha abierto nuevas opciones de tratamiento para el linfoma de Hodgkin. Los estudios

en linfoma de Hodgkin recidivante o refractario dieron como resultado excelentes tasas de respuesta y se pudieron observar respuestas duraderas con un perfil de efectos secundarios aceptable en un pequeño porcentaje de pacientes. En consecuencia, la introducción de estos medicamentos en la terapia de primera línea se convertirá en una opción factible en futuros ensayos. ²

El Brentuximab vedotin en 1era línea en pacientes con estadios III-IV, considerar profilaxis primaria cuando se elige este tratamiento. Los beneficios en SLP fueron en pacientes mayores de 60 años y en estadios IV. ⁹ (Tabla 9). En el flujograma 3 se muestran los pasos de tratamiento en etapas avanzadas.

Tabla 8: BRENTUXIMAB VEDOTINA

Fármaco	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días	Ciclos
Brentuximab	1,8 (máximo 180 mg)	SF (500ml)	30 minutos	I.V	1	c/21 días

Fuente: Salinas R, Artaza G, Bastidas G, et al. Pautas de Quimioterapia En Hemopatías Maligna. Pethema. 8a ed. (PETHEMA, ed.);2021. ¹¹

*Dilución entre 0,4 mg/ml y 1,2/ml

16. LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTE VIH (+)

Los pacientes con serología VIH positiva, serán tratados igual y deben estar recibiendo su terapia antirretroviral, previo al inicio de la QT del linfoma. En caso de toxicidad por drogas y pensar en suspender alguna, tiene prioridad la QT por sobre la terapia antirretroviral (TARV). ⁷

Si hay infección por VIH, se debe dar un vigoroso tratamiento de soporte con antibióticos y factores de crecimiento de neutrófilos.

Dar profilaxis con: ⁷

- Trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg lunes, miércoles y viernes ó 400/80 mg diarios, en todos los pacientes hasta después de terminada la QT, con recuentos de CD4+ > 200 por mm³ por 3-6 meses.
- Aciclovir 400 mg dos veces al día, en todos los pacientes con historia de virus herpes simple oral o genital. Seguir con recomendaciones generales para profilaxis secundaria comenzando 3-6 meses después de completar la terapia.
- Fluconazol 200 mg día o 3 veces a la semana, excepto el día antes de la QT y durante ella, como profilaxis primaria cuando el recuento de CD4 < 100 x mm³, o profilaxis secundaria

con historia de candidiasis de mucosas. Puede ser tratado con síntomas precoces, especialmente cuando el recuento de CD4 < 200 x mm³.

- Azitromicina 1200 mg semanalmente, si recuento de CD4 < 100 x mm³, o si hay historia de infección por micobacteria atípica.
- Factor estimulante de colonias de granulocitos.

17. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

En caso de tener acceso al PET/TC, se recomienda esperar 3 a 4 semanas luego de la última quimioterapia y hasta 3 meses post RT. En el seguimiento de estos pacientes se recomienda la visita clínica con examen físico exhaustivo y laboratorio completo cada 4 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego una vez por año para control de la toxicidad tardía.⁹

El seguimiento con imágenes debe adaptarse al criterio clínico y sospecha de recaída, no se recomienda el seguimiento tomográfico de rutina, intentando disminuir la exposición innecesaria a rayos. En pacientes con antecedentes de RT en cuello es necesario el control anual con dosaje TSH, y en los casos de haber recibido RT mediastinal se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardíaca.⁹

18. RECAIDA

A pesar de que el LHc es una neoplasia con altas tasas de curación con esquemas estándar en primera línea (90% de pacientes en estadios precoces y 70% en avanzados), debemos considerar, que un porcentaje significativo, sobre todo pacientes en estadios avanzados, recaen mayoritariamente dentro de primer año (25-30%) o son primariamente refractarios (5-10%). Entre ellos, son de especial consideración, por pronóstico muy adverso, pacientes primariamente refractarios, definidos como no respondedores, o que progresan en menos de 3 meses tras la finalización de este, o en recaída precoz, es decir, dentro de los primeros 12 meses de finalizar esquema terapéutico en primera línea.¹⁰

Casi la mitad de los pacientes que recaen tras esquemas de primera línea pueden ser rescatados con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), considerado actualmente el estándar terapéutico tras quimioterapia de rescate, siempre que se demuestre quimiosensibilidad y el paciente no presente contraindicación para su realización, debido a la presencia de comorbilidades importantes o edad muy avanzada.¹⁰

No existe un régimen de quimioterapia de rescate patrón de referencia contra el linfoma de Hodgkin en recaída o resistente y la práctica clínica varía ampliamente. Por lo general, se prefiere la terapia de rescate con ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) para la mayoría de los pacientes

que son aptos para trasplante. La mayoría de los pacientes son tratados con dos ciclos de quimioterapia de rescate, con o sin radioterapia, seguido de trasplante autólogo.¹²

El uso de fármacos de rescate en monoterapia ofrece globalmente inferiores resultados frente a esquemas de poliquimioterapia. La terapia de rescate pre-TAPH son los esquemas de combinación basados en platino: DHAP (dexametasona, cisplatino, citarabina en dosis alta), ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina en dosis alta, cisplatino), ICE, en gemcitabina: GVD (gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal), IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina), o en combinación: GEMOX (gemcitabina, oxaliplatino). Estos últimos probablemente menos tóxicos, globalmente obtienen tasas de RG 70-90% y RC entre 20-70%. Como alternativa, bendamustina, en combinación con gemcitabina y vinorelbina, no ejerce efecto deletéreo en la movilización de progenitores siempre que la recogida se programe precozmente tras 1-2 ciclos.¹⁰

Dentro del grupo de fármacos inhibidores del check point inmune (ICP), nivolumab y pembrolizumab, muestran resultados muy similares en cuanto a tasas de respuestas globales 66% y 72%.⁹ Actualmente en República Dominicana no está disponible nivolumab ni brentuximab.

Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con LHC en recaída o refractario, que no han respondido a un TAPH o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

18.1 Esquemas de tratamiento en recaída⁸

- ABVD: adriamicina IV (25 mg/m², d 1 y 15); bleomicina IV (10 mg/ m², d 1 y 15); vinblastina IV (6 mg/ m², d 1 y 15); dacarbazina IV (DTIC) (375 mg/ m², d 1 y 15).
- Bv-AVD: adriamicina IV (25 mg/m², d 1 y 15); vinblastina IV (6 mg/m², d 1 y 15); dacarbazina IV; (DTIC) (375 mg/m², d 1 y 15); brentuximab vedotina: 1.2 mg/Kg en 30 minutos a la hora de cada AVD.
- BEACOPP escalado: bleomicina IV (10 mg/m², d 8); etopósido IV (200 mg/m², d 1 a 3); adriamicina IV (35 mg/ m², d 1); ciclofosfamida IV (1.200 mg/m², d 1); Vincristina IV (1.4 mg/m², máximo 2 mg, d 8); procarbicina p.o. (100 mg/ m²/d) d 1 a 7); Prednisona p.o. (40 mg/ m²/d d1 a 14).
- ESHAP: etopósido IV (40 mg/ m², d 1 a 4); metilprednisolona IV (500 mg/m², d 1 a 4); cisplatino IV (25 mg/ m², d 1 a 4); citarabina IV (2.000 mg/m², d 5).
- Brentuximab Vedotina (Adcetris®): 18 mg/Kg (máximo 180 mg) IV cada 3 semanas.
- VEPEMB: vinblastina IV (6 mg/m², d 1); ciclofosfamida IV (500mg/m², d1); procarbicina p.o. (100mg/m², d 1 a 5); prednisolona p.o. (30 mg/m², d 1 a 5); etopósido p.o. (60 mg/m², d 15 a 19); mitoxantrone IV (6 mg/m², d 15); bleomicina IV (10 mg/m², d 15).
- ChIVPP: clorambucilo p.o. (6 mg/m², d 1 a 14); procarbicina p.o. (100 mg/m², d 1 a 14); prednisona p.o. (40 mg, d 1 a 14); vinblastina IV (6 mg/m², d 1 y 8)

- PVAG: Prednisona p.o. (40 mg/m², d 1 a 5); vinblastina IV (6 mg/m², d 1), adriamicina IV (50 mg/m², d 1), gemcitabina IV 1.000 mg/m², d1).
- Pembrolizumab monoterapia: una dosis plana de 200 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas para 3 dosis, seguida de PET-CT provisional (PET2) para la evaluación del punto final primario. Luego quimioterapia AVD (doxorrubicina 25 mg/m², vinblastina 6 mg/m², dacarbazina 375 mg /m², días 1 y 15 de un ciclo de 28 días, IV) durante 4 a 6 ciclos.¹⁶
- Brentuximab-DTIC: brentuximab vedotina (BV) 1.8 mg/Kg y dacarbacina (DTIC) 375 mg/m², cada 3 semanas durante 12 ciclos seguido de 4 ciclos más de BV. En casos de aclaramiento de creatinina <30ml/min: reducción de dosis de BV a 1.2 mg/Kg y de dacarbacina a 260 mg/m².

18.2 Tratamiento del LH a predominio linfocítico nodular ⁹

18.2.1 Estadios IA favorables (No voluminoso y de bajo riesgo)

- RT campo comprometido 30-36 Gy
- Estadio “0” (por biopsia escisional total de la lesión única) observación si contraindicada radioterapia a zona comprometida.
- 2 ciclos de (rituximab) ABVD +/RDT 20 Gy

18.2.2 Estadios IIA favorables (Grupo de bajo riesgo)

- RT campo comprometido (RTCC). Contiguo.
- Quimioterapia reducida: ABVD x 2 +/(rituximab)+ RDT campo comprometido 20 Gy*.

*Beneficio en tiempo hasta la progresión (98 vs 76%), periodo libre de síntomas (91 vs 65%) y sobrevida global (93 vs 78%)

18.2.3 Estadios IA y IIA con factores de riesgo y IB/IIB sin masa voluminosa ni extranodal (grupo riesgo intermedio)

- Rituximab + ABVD x 2-4 + RTCC 30 Gy
- Rituximab +Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona (CHOP) x 4 + RTCC

18.2.4 Estadios II B voluminoso o masa extranodal, III y IV (grupo alto riesgo)

- Rituximab + ABVD x 6+ RTCC 30 Gy
- Rituximab + CHOP x 6 + RTCC
- R en monoterapia

Debido a la positividad de CD20, se ha propuesto el uso de rituximab en el tratamiento de estadios localizados y avanzados demostrando efectividad.

18.3 Tratamiento de LH a predominio Linfocítico Nodular en recaída ⁹

Si bien la SG a 10 años es del 80-90% en enfermedad localizada, se pueden presentar recaídas tardías (15-30%) especialmente en enfermedad en estadios avanzados y transformación a linfomas de alto grado (12% a 10 años) principalmente en enfermedad voluminosa abdominal al diagnóstico.

Todos los pacientes deben ser biopsiados para descartar transformación a un linfoma agresivo: LNH B de células grandes o LNH B rico en células T. La tasa de transformación es del 7% a los 10 años y del 30% a los 20 años y está asociada a mal pronóstico. El tratamiento es el indicado para estas patologías. La utilización de rituximab demostró respuestas favorables, con buena tolerancia y escasa toxicidad en aquellos pacientes que no son candidatos a terapias agresivas.

19. SEGUIMIENTO

En caso de tener acceso al PET/TC, se recomienda esperar 3 a 4 semanas luego de la última quimioterapia y hasta 3 meses post RT. ⁹

En el seguimiento de estos pacientes se recomienda la visita clínica con examen físico exhaustivo y laboratorio completo cada 4 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego una vez por año para control de la toxicidad tardía.

El seguimiento con imágenes debe adaptarse al criterio clínico y sospecha de recaída, no se recomienda el seguimiento tomográfico de rutina, intentando disminuir la exposición innecesaria a rayos. En pacientes con antecedentes de RT en cuello es necesario el control anual con dosaje TSH, y en los casos de haber recibido RT mediastinal se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardíaca. ⁹

20. TOXICIDAD TARDÍA

Debido a la alta tasa de curabilidad de la patología y la larga sobrevida de los pacientes, deben considerarse los efectos tóxicos tardíos de la terapéutica los cuales deben monitorearse en forma periódica en el seguimiento de los pacientes.

Ellos son: ⁹

- Hematológicos: mielodisplasia y leucemia aguda.
- Pulmonares: aumento del riesgo de cáncer de pulmón y de lesiones fibróticas, especialmente en tabaquistas.
- Cardíacos: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria.
- Infecciosos: inmunodeficiencia post quimioterapia.

- Neoplásicos: aumento del riesgo de neoplasias secundarias, en especial cáncer de mama en mujeres jóvenes tratadas con irradiación de mediastino, aumento del riesgo de cáncer de pulmón en tabaquistas, aumento del riesgo de sarcoma en áreas irradiadas y cáncer de tiroides.
- Neurológicos: neuropatías, atrofia muscular.
- Alteraciones de la fertilidad: relacionadas en especial al uso de alquilantes.

21. CRITERIOS DE INGRESO

- Pacientes con nuevo diagnóstico con cualquiera de las urgencias oncohematológicas (síndrome de lisis tumoral, síndrome de vena cava, neutropenia febril, entre otras).
- Pacientes que presentan algún tipo de infección o requerimientos transfusional.
- Paciente que tiene una masa y que para su diagnóstico necesita un procedimiento invasivo como por ejemplo una laparotomía exploratoria o laparoscopia.
- Paciente que al diagnóstico presente manifestaciones sistémicas que requieran manejo multidisciplinario, que no se puede realizar de forma ambulatoria.
- Paciente que presenta quimiotoxicidad grado III y IV.

22. CRITERIOS DE EGRESO

Se considera el egreso hospitalario para todos los pacientes que se hayan admitido con cualquiera de los criterios de ingreso y estos se hayan resuelto de manera parcial o total.

23. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y LA FAMILIA

23.1 Expectativas y pronóstico

Es necesario informar al paciente que:

- El LH es uno de los tipos de cáncer con más posibilidades de curarse. La cura es incluso más probable si este se diagnostica y se trata en sus etapas iniciales. A diferencia de otros tipos de cáncer.
- Es necesario hacer evaluaciones periódicas durante años después del tratamiento. Esto le ayuda a su médico a buscar signos de reaparición del cáncer y para vigilar cualquier efecto a largo plazo del tratamiento.

23.2 Posibles complicaciones

Las complicaciones a largo plazo de la quimioterapia o la radioterapia incluyen:

- Enfermedades de la médula ósea (como leucemia)
- Enfermedad del corazón
- Incapacidad para tener hijos (esterilidad)

- Problemas pulmonares
- Otros cánceres
- Problemas tiroideos

23.3 Recomendaciones generales

Es importante que tome en consideración que: ¹³

- Después del diagnóstico, pueden necesitarse pruebas adicionales para conocer el estadio del linfoma y tomar las mejores decisiones para el tratamiento
- Adicional a la quimioterapia específico de LH, es necesario profilaxis para prevenir infecciones, controlar el dolor y aliviar la toxicidad asociada a los fármacos utilizados.
- Los efectos secundarios dependen de los fármacos y dosis que se usen. Además de dolor y caída del cabello, puede presentarse falta de apetito, náuseas, vómitos, diarrea o llagas en la boca. En caso de que esto suceda, debe reportarlo a su médico para que puedan tratar los síntomas.
- En caso de recibir radioterapia, la piel de la zona tratada podría verse roja, seca y sentir picazón. En este caso, consulte con su médico antes de usar lociones o cremas en esa zona. Al finalizar el tratamiento, la piel volverá lentamente a la normalidad.
- Es importante mantener una buena alimentación antes, durante y después del tratamiento, que aseguren la ingesta adecuada de nutrientes que le ayudará a sentirse mejor, mantener fuerzas y tener más energía.
- Después del tratamiento para linfoma, necesitará exámenes regulares de control, más frecuentes durante el primer año y con menos frecuencia los años posteriores.
- Los pacientes se seguirán hasta un máximo de 10 años y si la enfermedad no reaparece se consideran curados.
- Se requiere seguimiento con psicólogos/oncólogos para mitigar las preocupaciones emocionales que puedan surgir con el diagnóstico.

24. INDICADORES

Proceso de atención	Indicador
Diagnóstico	Porcentaje de pacientes con LH con estadio Ann Arbor en el expediente clínico previo al inicio del tratamiento
	Porcentajes de pacientes con LH en recaída

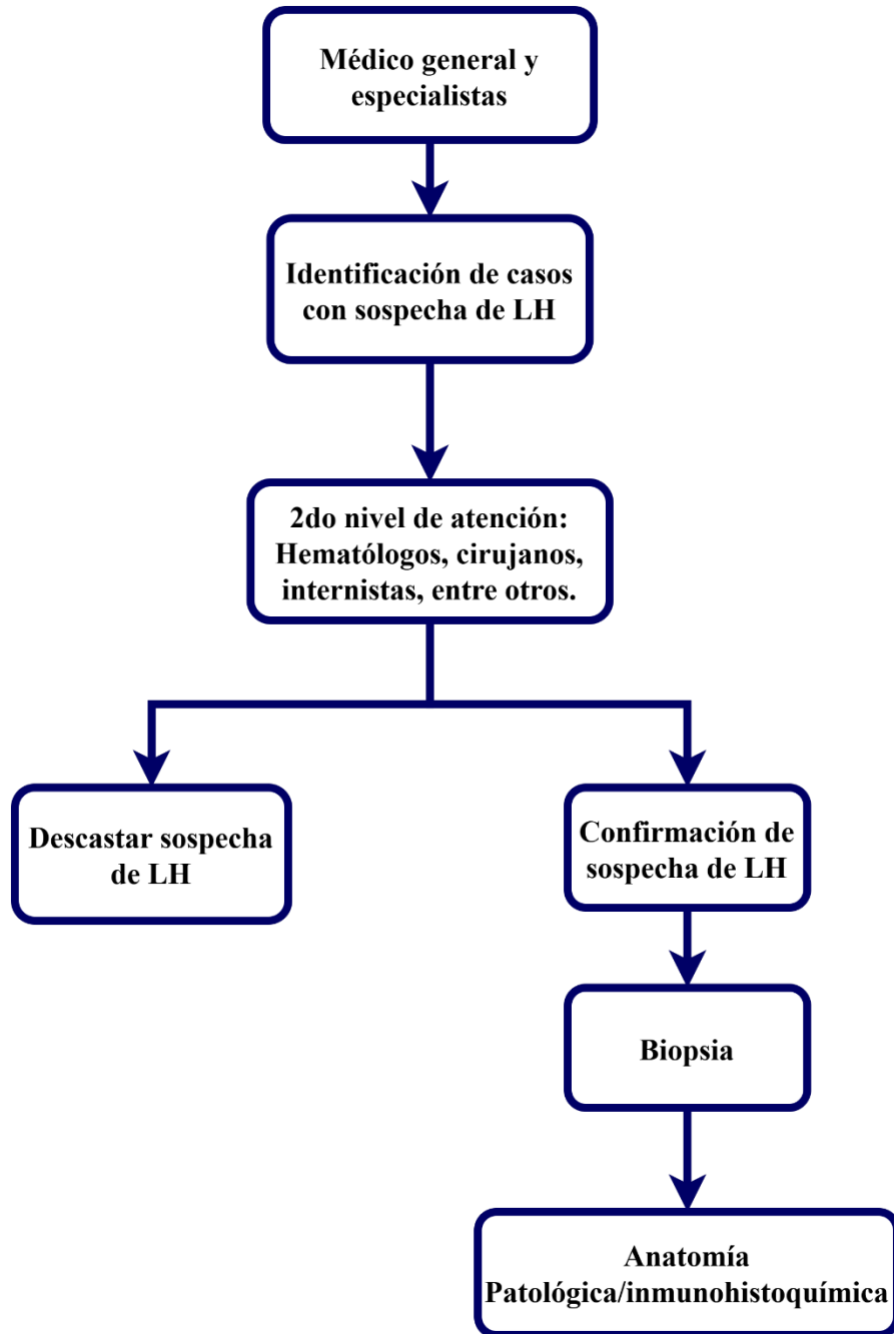
25. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilera-Hernández L, Alonso-Mariño O, Alonso-Mariño A. Epidemiología y subtipos de neoplasias linfoides. Acta Médica del Centro [Internet]. 2018 [citado 27 Ago 2024]; 12 (3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/897>
2. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin lymphoma—review on pathogenesis, diagnosis, current and future treatment approaches for adult patients. J Clin Med [Internet]. 2021;10(5):1125. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10051125>
3. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE III, Xu W, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. J Hematol Oncol [Internet]. 2022;15(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-022-01281-9>
4. gco.iarc.fr [Internet]. Globacan: Dominican Republica, Facts Sheets. 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/214-dominican-republic-fact-sheet.pdfm>
5. seom.org. [Internet]. Rueda A. Sociedad Española de Oncología Medica. Linfoma de Hodgkin. Seom.org. 2022 [citado el 28 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin?start=3>
6. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2020;18(6):755–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2020.0026>
7. sochihem.cl [Internet]. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Protocolo Clínico Linfoma de Hodgkin. Programa de Cáncer del Adulto. 2019. [citado el 28 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/site/noticia.php?id=230>
8. Albarrán Severo B, Caballero Barrigón MD, Caberzudo Moreno M, et al. Guía de Linfomas 2020; 2020. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>

9. Agriello E, Alfonso G, Ardaiz M, et al. Sociedad Argentina de Hematología. Linfomas [Internet]. 2021 [citado 8 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://sah.org.ar/docs/guias/2021/Linfomas-Guia-2021-Libro.pdf>
10. Sehh.es. [Internet]. Guía de Práctica Clínica. Linfoma de Hodgkin Clásico: Actualización En Abordaje Diagnóstico y Terapéutico de Paciente Adulto. Primera Edición. 2019 [citado el 9 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
11. Salinas R, Artaza G, Bastidas G, et al. Pautas de Quimioterapia En Hemopatías Maligna Pethema. 8a ed. (PETHEMA, ed.);2021.
12. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, et al. Linfoma de Hodgkin. Rev Hematol Mex. 2019;20(2):124-130.
13. National Cancer Institute. Lo Que Usted Necesita Saber Sobre El Linfoma Hodgkin.; [Internet]. 2014 [citado 8 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/educacion-para-pacientes/wyntk-hodgkin-sp-web.pdf>

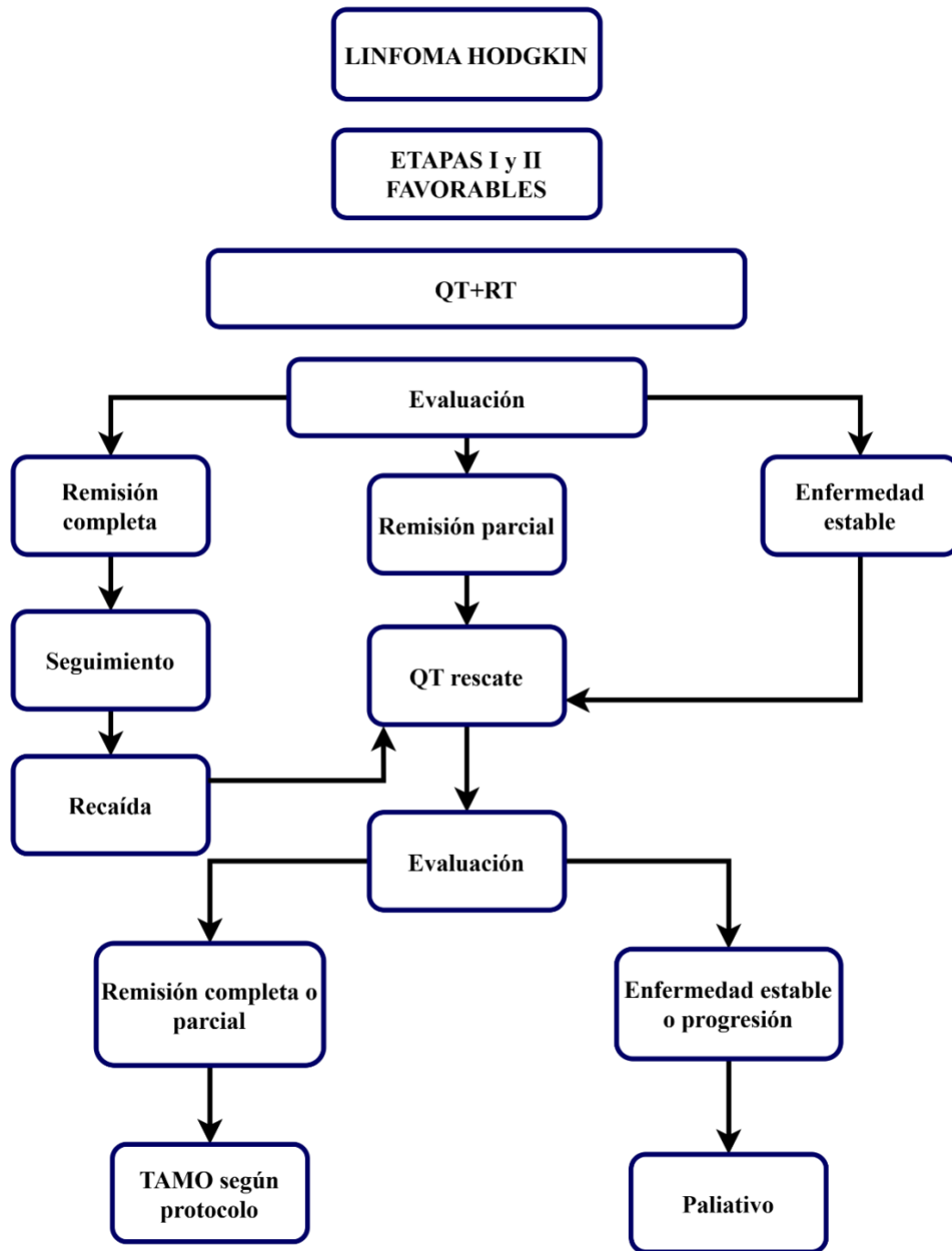
26. FLUJOGRAMAS

Flujograma 1: Seguimiento ante sospecha de LH



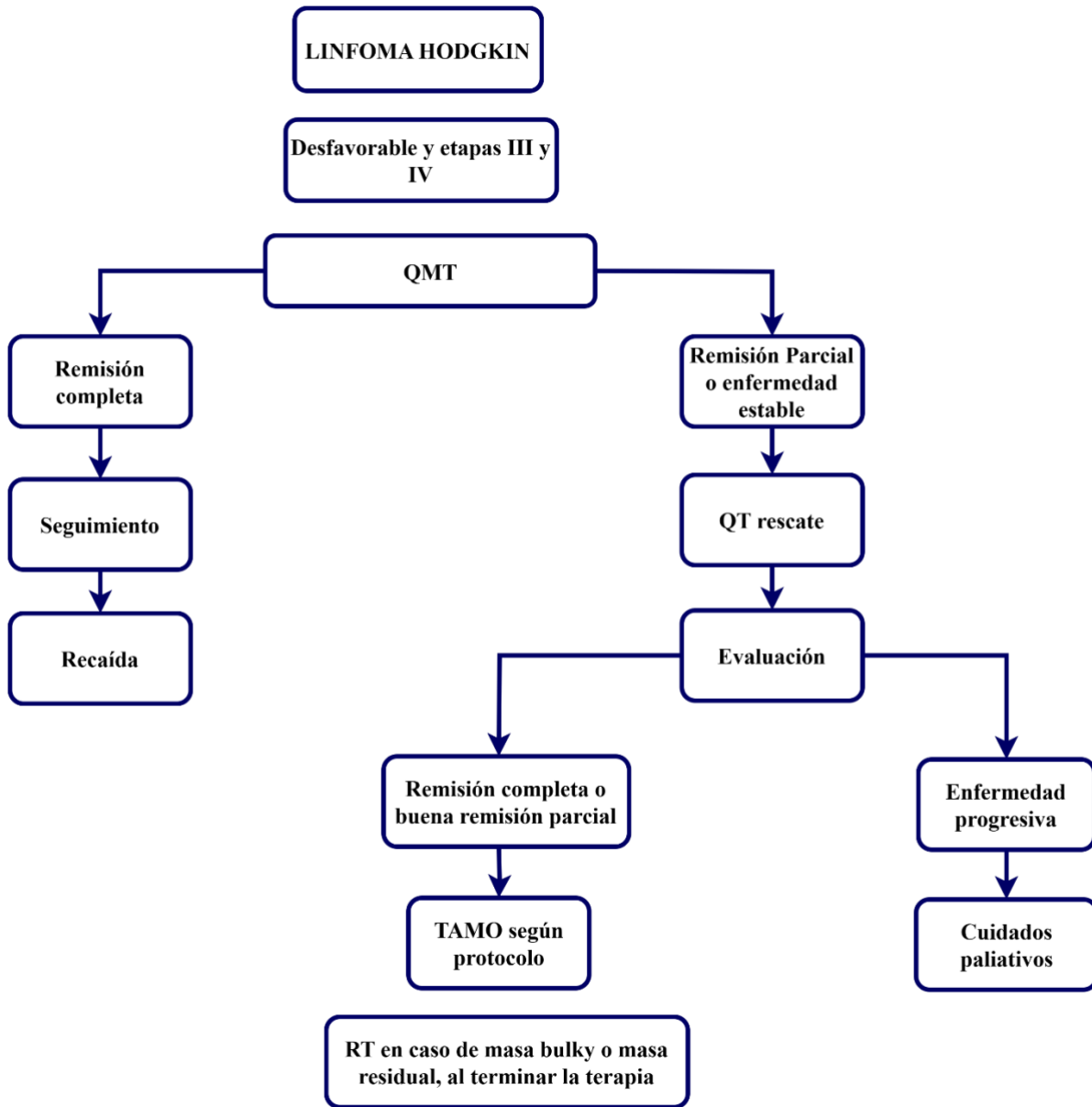
Fuente: sochihem.cl [Internet]. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Protocolo Clínico Linfoma de Hodgkin. Programa de Cáncer del Adulto. 2019. [citado el 28 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/site/noticia.php?id=230>⁷

Flujograma 2: Tratamiento en etapas localizadas




Fuente: sochihem.cl [Internet]. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Protocolo Clínico Linfoma de Hodgkin. Programa de Cáncer del Adulto. 2019. [citado el 28 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/site/noticia.php?id=230>⁷

Flujograma 3: Tratamiento en etapas avanzadas



Fuente: sochihem.cl [Internet]. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Protocolo Clínico Linfoma de Hodgkin. Programa de Cáncer del Adulto. 2019. [citado el 28 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/site/noticia.php?id=230>⁷



Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514
Teléfono: (809) 541-3121
www.msp.gob.do
RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA