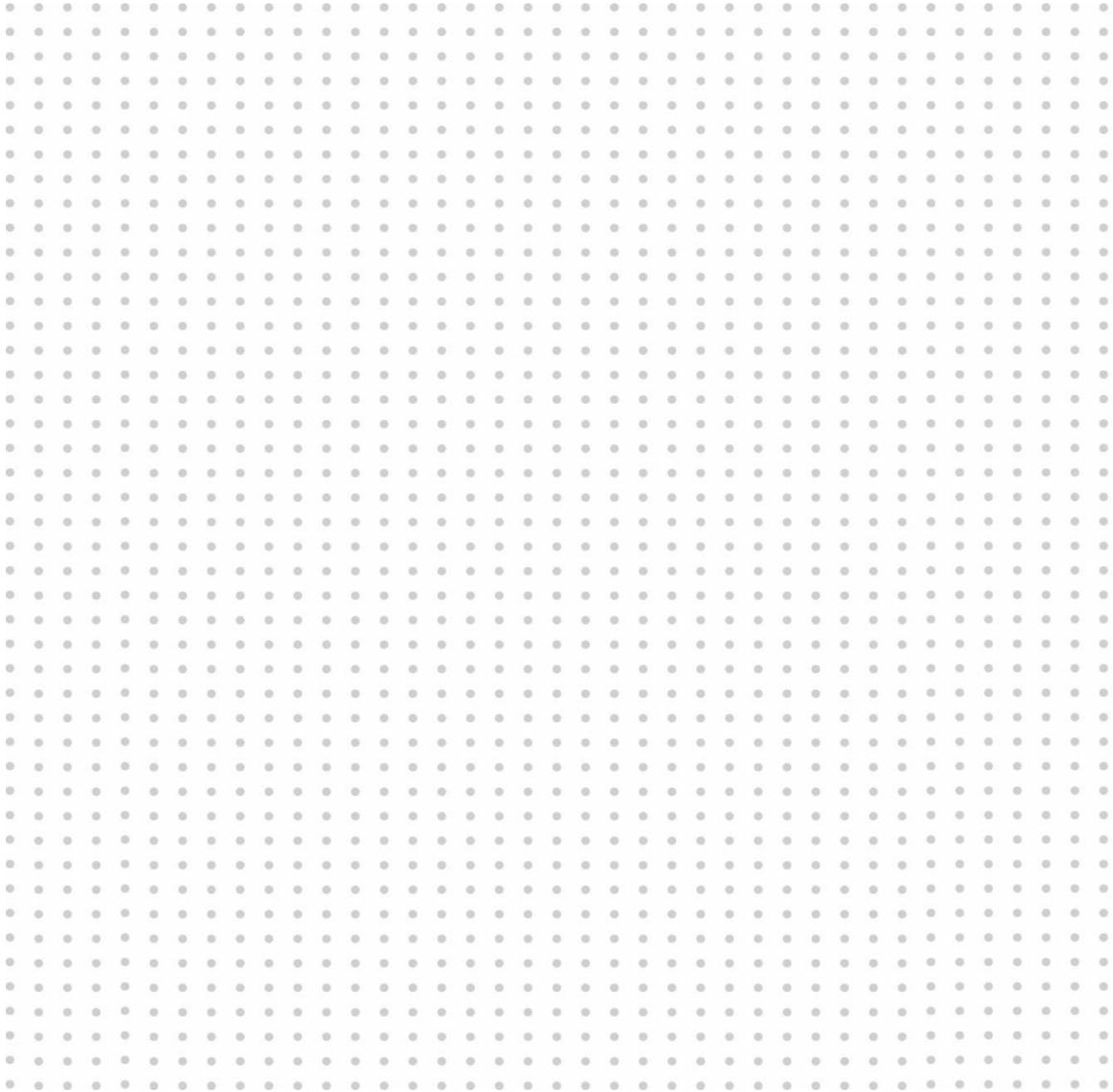




Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades, DIPRECE
División de Planificación Sanitaria, DIPLAS



RESUMEN EJECUTIVO

Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin
en personas de 15 años y más – 2018



VERSIÓN COMPLETA de la Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin en personas de 15 años y más 2018 en:

<http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/>

MINISTERIO DE SALUD. RESUMEN EJECUTIVO GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LINFOMA NO HODGKIN EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS. SANTIAGO: MINSAL.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha de Publicación: Julio, 2019

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA

RECOMENDACIONES	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
<p>T.1. En personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin del manto, el Ministerio de Salud SUGIERE trasplante autólogo de consolidación según evaluación caso a caso por comité ministerial de trasplante de progenitores hematopoyéticos.</p>	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○
<p>T.2. En personas de entre 15 y 60 años con linfoma agresivo no Hodgkin de células T que tienen una respuesta completa al tratamiento, el Ministerio de Salud SUGIERE NO realizar trasplante autólogo de consolidación.</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si bien el trasplante autólogo podría aumentar la sobrevida de algunas personas, aquellas que sobreviven tienden a recaer en el corto plazo. Por otra parte, el trasplante autólogo se asocia a mayor toxicidad, mayor costo y a un potencial deterioro de la calidad de vida. 	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○
<p>T.3. En personas de 15 años y más con leucemia/linfoma de células T del adulto, asociada a virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1), el Ministerio de Salud SUGIERE NO utilizar zidovudina más interferón alfa.</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El panel consideró que existe incertidumbre respecto de los beneficios de este tratamiento. Por otra parte, el uso de interferón alfa se asocia a efectos adversos y costos importantes. 	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○
<p>T.4. En personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin células T/Natural Killer (LNH T/NK) tipo nasal en etapa localizada, el Ministerio de Salud SUGIERE utilizar esquema 2/3 DeVic (etopósido, ifosfamida, dexametasona, carboplatino) por sobre utilizar esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona).</p>	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○
<p>T.5. En personas con linfoma no Hodgkin de bajo grado que no responden adecuadamente al tratamiento de primera línea, el Ministerio de Salud SUGIERE utilizar como esquema de segunda línea rituximab más bendamustina por sobre un esquema de fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona (RFCM).</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El esquema de rituximab más bendamustina podría ser igual de efectivo que RFCM, pero con bastante menor toxicidad. - En la actualidad, el costo del rituximab y bendamustina constituye una barrera de acceso para esta recomendación. 	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○

<p>T.6. Personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin folicular en remisión parcial o completa, el Ministerio de Salud SUGIERE realizar tratamiento de mantención por 2 años con rituximab sobre no realizar un tratamiento de mantención.</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El panel consideró que hay beneficio de la mantención con rituximab en sobrevida libre de progresión, pero se asocia a costos e incomodidad significativa. - En la actualidad, el costo del rituximab constituye una barrera de acceso para esta recomendación. 	<p>CONDICIONAL</p>	<p>MODERADA</p> <p>⊕⊕⊕○</p>
<p>T.7. En personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin de células B refractarios o en recaída, el Ministerio de Salud SUGIERE utilizar rituximab como tratamiento de segunda o tercera línea por sobre otros anticuerpos anti-CD20.</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El panel consideró que las potenciales diferencias del rituximab con otros anti-CD20 probablemente son pequeñas. Por otra parte, existe mayor experiencia clínica con rituximab y en el futuro es posible que aparezcan alternativas biosimilares. - En la actualidad, el costo del rituximab constituye una barrera de acceso para esta recomendación. 	<p>CONDICIONAL</p>	<p>BAJA</p> <p>⊕⊕○○</p>

Las recomendaciones fueron formuladas durante el año 2018 utilizando el sistema GRADE.

ÍNDICE

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA	3
1. DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA O CONDICIÓN DE SALUD	6
Etiopatogenia	6
Factores de riesgo	6
Aspectos anatomopatológicos	7
Estadificación	9
Presentación clínica	9
Contexto epidemiológico	9
2. OBJETIVO Y ALCANCES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	12
Objetivo General	12
Tipo de pacientes y escenario clínico	12
Usuarios de la Guía	12
3. MÉTODOS	12
Evaluación metodológica y revisión de vigencia clínicas de recomendaciones clave de Guías de Práctica Clínica anterior	12
Definición y priorización de preguntas clínicas	13
Elaboración de recomendaciones GRADE	14
4. CÓMO INTERPRETAR LAS RECOMENDACIONES	15
Grado de la recomendación	15
Certeza de la evidencia	16
5. EQUIPO ELABORADOR	17
6. REFERENCIA	19

1. DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA O CONDICIÓN DE SALUD

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas relacionadas entre sí. Cada variedad histológica de LNH se caracteriza por la transformación maligna de las células linfoides, con morfología, inmunofenotipo, genética y clínica diferente. Hay más de 30 tipos diferentes de LNH, de los cuales el 90% aproximadamente son linfomas de células B y en esta línea celular se encuentran 14 variedades; el 10% restante corresponde a linfoma de células T (1).

Etiopatogenia

Algunos temas comunes relacionados con la patogenia del linfoma no Hodgkin han comenzado a surgir debido, en parte, al conocimiento adquirido a través del perfil de expresión génica y la secuenciación de la próxima generación. Por ejemplo, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) comprende dos subtipos moleculares principales de enfermedad. Estos dos subtipos de DLBCL son entidades esencialmente distintas y se caracterizan por diferencias en la supervivencia, biología de la enfermedad, expresión génica y perturbaciones específicas de la ruta oncogénica.

Los temas comunes que sustentan la biología del LNH incluyen:

- Alteraciones genéticas que promueven el crecimiento y la supervivencia (por ejemplo, mutaciones en CDKN2A que alteran el control del ciclo celular, mutaciones que afectan la señalización de JAK-STAT).
- Regulación positiva de vías de señalización (por ejemplo, CD79B, MYD88, CARD11).
- Inhibición de la apoptosis por aumento de BCL2.
- Escape inmune por translocaciones de PDL1 y mutaciones que involucran a CD58 o B2M.
- Alteraciones globales de los genes implicados en la remodelación de la cromatina y la modificación de histonas (p. ej., mutaciones que involucran a EZH2, CREBBP, EP300, KMT2D) (2).

Factores de riesgo

Los factores que afectan el riesgo de un individuo de desarrollar linfoma no Hodgkin se han estudiado exhaustivamente, entre los cuales se incluyen trastornos inmunitarios, medicamentos, infecciones, estilo de vida, genética, raza, antecedentes familiares y factores ocupacionales. Se ha encontrado que la obesidad es un factor de riesgo para el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) (2).

- **Inmunidad:** El riesgo de LNH en pacientes con enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y el lupus sistémico eritematoso ha aumentado. Sin embargo, no está claro si este aumento del riesgo se relaciona solo con la enfermedad autoinmune o con las terapias inmunosupresoras utilizadas en su manejo. Se sabe que los pacientes que están inmunodeprimidos por otras razones, por ejemplo aquellos sometidos a trasplante de órganos o aquellos con infección por VIH, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin.
- **Infecciones:** Tanto las infecciones virales como las bacterianas se han relacionado estrechamente con el desarrollo de linfomas no Hodgkin. El *Helicobacter pylori* causa la mayoría de los linfomas de tejido linfoide gástricos, en tanto que el virus de Epstein-Barr está estrechamente asociado con el linfoma de Burkitt y el linfoma nasal de células T NK. Por otra parte, el virus de la hepatitis C se ha asociado con la zona marginal esplénica y se cree que el linfoma y la DLBCL. *Borrelia burgdorferi* y *Chlamydia psittacosis* están asociados con el

desarrollo de linfomas de la zona marginal; así como *Coxiella burnetii* se ha propuesto como un factor de riesgo para la DLBCL y el linfoma folicular.

Aspectos anatomopatológicos

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016 del Linfoma No Hodgkin (3).

Neoplasias de precursores linfoides

- Leucemia/Linfoma linfoblástico de precursores B
- Linfoma linfoblástico T.

Neoplasias de células maduras

- Neoplasias B maduras.
 - Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico
 - Linfocitosis monoclonal B
 - Leucemia prolinfocítica B
 - Linfoma esplénico zona marginal
 - Leucemia de células vellosas
 - Linfoma/leucemia, inclasificable:
 - Esplénico difuso pulpa roja células B pequeñas
 - Variante leucemia de células vellosas
 - Linfoma linfoplasmocítico
 - Macroglobulinemia de Waldstrom
 - Enfermedad de cadenas pesadas
 - Gamopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) IgM
 - Enfermedad de cadenas pesadas μ , γ , α
 - Gamopatía monoclonal de significado incierto (MGUS), IgG/A
 - Mieloma de células plasmáticas
 - Plasmocitoma óseo solitario
 - Plasmocitoma extraóseo
 - Enfermedad de depósito de inmunoglobulina monoclonal (amiloidosis)
 - Linfoma extranodal de zona marginal de tejido asociado a mucosas (MALT)
 - Linfoma de zona marginal nodal
 - Linfoma folicular
 - Neoplasia folicular in situ
 - Linfoma folicular tipo duodenal
 - Linfoma primario cutáneo de centro folicular
 - Linfoma del manto
 - Neoplasia del manto in situ
 - Linfoma difuso células grandes B (DCGB), no especificado
 - Tipo centro germinal
 - Tipo células B activadas
 - Linfoma células grandes B, rico en células T
 - Linfoma DCGB primario SNC
 - Linfoma DCGB primario cutáneo, tipo pierna
 - Linfoma DCGB EBV+, no especificado
 - Linfoma DCGB asociado a inflamación crónica

- Granulomatosis linfomatoide
 - Linfoma primario del mediastino células grandes B
 - Linfoma intravascular células grandes B
 - Linfoma células grandes B, ALK positivo
 - Linfoma plasmablástico
 - Linfoma 1º derrames
 - Linfoma DCGB HHV8+, no especificado
 - Linfoma Burkitt
 - Linfoma tipo Burkitt con alteración 11q
 - Linfoma de alto grado de células B, con recombinación de MYC y BCL2, y/o BCL6
 - Linfoma de alto grado B, no especificado
 - Linfoma B, inclasificable, intermedio entre DCGB y Hodgkin clásico.
- **Neoplasias T y NK maduras.**
 - Leucemia prolinfocítica T
 - Leucemia linfocitos T grandes granulares
 - Desorden linfoproliferativo crónico NK
 - Leucemia NK agresiva
 - Linfoma T sistémico del niño, VEB+
 - Leucemia/Linfoma T del adulto
 - Linfoma extranodal T/NK tipo nasal
 - Linfoma T asociado a enteropatía
 - Linfoma intestinal T, monomórfico epiteliotrópico
 - Linfoma T hepatoesplénico
 - Paniculitis subcutánea, tipo linfoma T
 - Micosis fungoide
 - Síndrome de Sezary
 - Desórdenes linfoproliferativos T primario cutáneo CD30+
 - Papulosis linfomatoide
 - Primario cutáneo anaplástico células grandes
 - Linfoma primario cutáneo Tγδ
 - Linfoma primario cutáneo CD8 epidermotrópico
 - Linfoma periférico T, no especificado
 - Linfoma angioinmunoblástico T
 - Linfoma folicular células T
 - Linfoma anaplástico células grandes, ALK positivo
 - Linfoma anaplástico células grandes, ALK negativo
 - Linfoma anaplástico células grandes asociado a implante mamario

Desórdenes linfoproliferativos post trasplante

- Hiperplasia plasmocítica post trasplante
- Mononucleosis infecciosa post trasplante
- Desorden linfoproliferativo post trasplante polimórfico
- Desorden linfoproliferativo post trasplante monomórfico (tipos B y T/NK)
- Hodgkin clásico post trasplante

Estadificación

Se utilizará la Clasificación de Costwolds (1989), última clasificación internacional vigente, que es una modificación de la clasificación de Ann Arbor (4).

Estadio I	Compromiso de un solo grupo ganglionar o estructura linfoide (ej.: bazo, timo, anillo de Waldeyer), o compromiso de un solo sitio extralinfático (IE).
Estadio II	Compromiso de 2 o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma; compromiso localizado contiguo de un solo órgano o sitio extraganglionar y grupo ganglionar, al mismo lado del diafragma (IIE). El número de regiones anatómicas comprometidas debe indicarse por su sufijo (ej.: II3).
Estadio III	Compromiso de grupos ganglionares a ambos lados del diafragma, que pueden acompañarse de compromiso del bazo (III-S) o de compromiso localizado contiguo de un solo sitio extraganglionar (III-E) o de ambos (III-SE). III 1: con o sin compromiso de ganglios esplénicos, hiliares, celíacos o portales. III 2: con compromiso de ganglios para-aórticos, ilíacos y mesentéricos.
Estadio IV	Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos o tejidos extraganglionares, con o sin compromiso ganglionar asociado.

Presentación clínica

Los síntomas de presentación del LNH varían sustancialmente en función del subtipo anatomopatológico y de la localización. Los linfomas indolentes, como el linfoma folicular los linfomas de linfocitos pequeños, debutan con adenopatías periféricas indoloras, o en ocasiones, con dolor abdominal, distensión abdominal o lumbalgia relacionada con la presencia de adenopatías mesentéricas o retroperitoneales voluminosas. La mayoría de los pacientes con linfoma indolente se encuentra bien y los síntomas “B” (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso) son infrecuentes.

Los linfomas muy agresivos, linfoblástico y de Burkitt, son poco frecuentes en la población adulta, pero pueden aparecer con síntomas agudos y poner en peligro la vida. Suelen presentarse con compromiso respiratorio agudo debido al tamaño de la adenopatía mediastínica y derrames pleurales. En el caso del linfoma de Burkitt suele manifestarse con dolor abdominal y en ocasiones con obstrucción intestinal asociada a una adenopatía abdominal voluminosa y a la afectación del intestino (4).

Contexto epidemiológico

En el año 2018 se reportaron 509.590 casos nuevos de linfoma No Hodgkin (LNH) en todo el mundo, calculándose para ambos sexos una tasa de incidencia cruda de 6,7 por 100.000 habitantes y una tasa de incidencia ajustada de 5,7 por 100.000 habitantes.

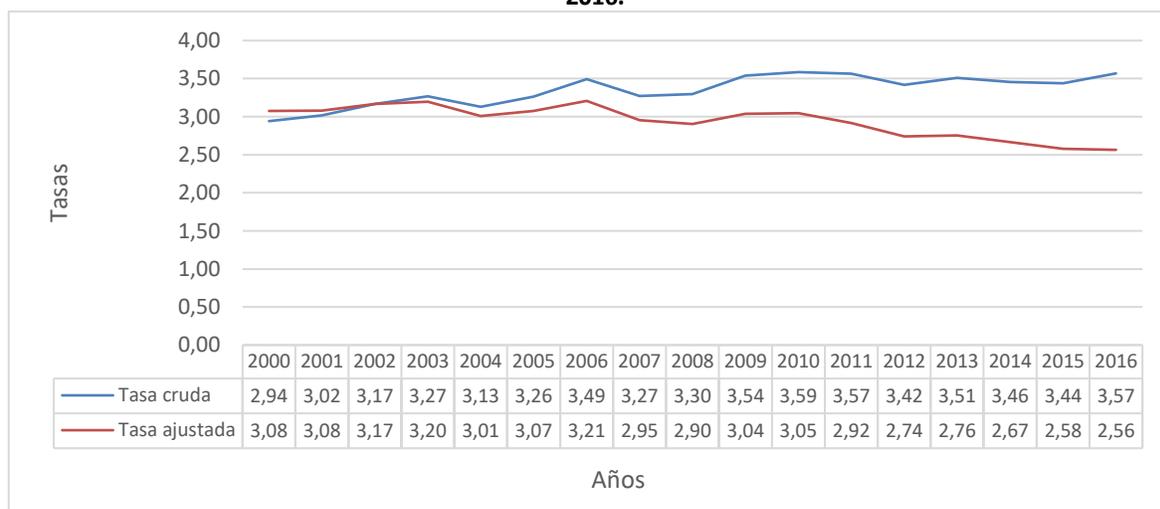
El LNH es responsable de 248.724 defunciones durante el mismo año, cifra que representa el 2,6 % del total de muertes por enfermedades neoplásicas a nivel mundial. La tasa de mortalidad cruda es 3,3 por 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad ajustada 2,6 por 100.000 habitantes (5)

En cuanto a Chile, la incidencia estimada en el quinquenio 2007-2003 fueron 972 casos nuevos en ambos sexos. La tasa de incidencia ajustada es levemente mayor en varones (6,1 por 100.000 habitantes) respecto a las mujeres (5,9 por 100.000 habitantes); en quienes se encontró la mayor tasa de incidencia ajustada en la región de Valparaíso (6,9 por 100.000 hombres). Por el contrario, en mujeres la Región de Arica y Parinacota supera ampliamente al promedio nacional (9,6 por 100.000 mujeres) (6).

Respecto a la mortalidad, durante el año 2016 se reportaron 679 muertes como consecuencia del LNH, determinándose una tasa de mortalidad cruda de 3,57 por 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad ajustada de 2,56 por 100.000 habitantes(7).

En este sentido, la evolución de la tasa de mortalidad ajustada del LNH muestra una disminución de 3,08 a 2,56 por 100.000 habitantes entre los años 2000 a 2016 (7), como se observa en el gráfico 1.

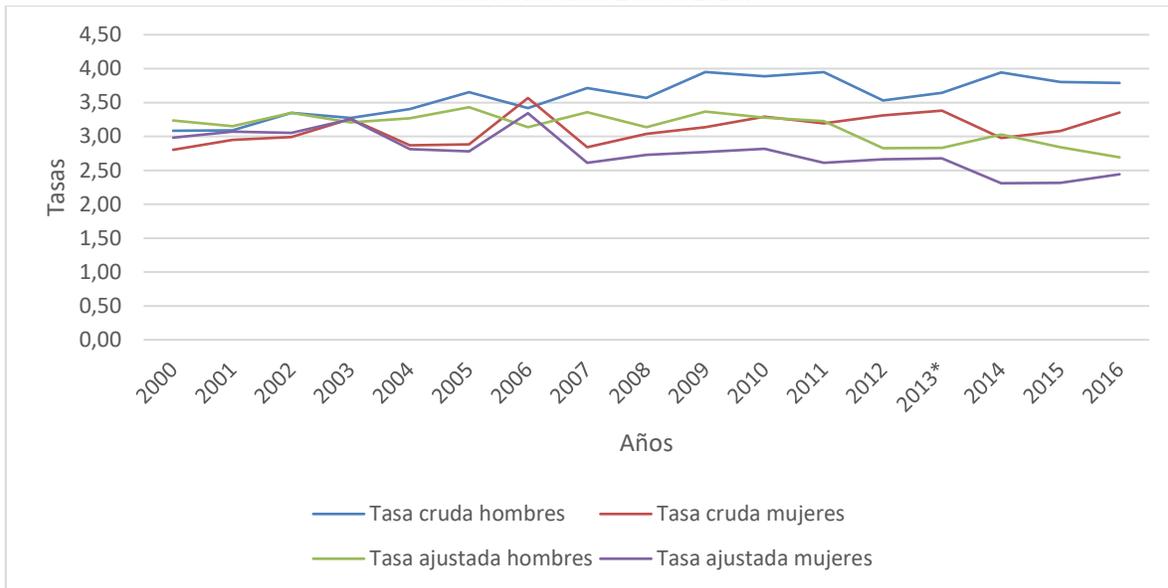
Gráfico 1. Tasas de mortalidad cruda y ajustada del Linfoma No Hodgkin en Chile durante los años 2000 a 2016.



Fuente: Elaboración propia en base a Serie de tumores malignos del DEIS 2000-2016.

En los últimos 16 años, las tasas de mortalidad cruda y ajustada de esta neoplasia han sido superiores en varones (gráfico 2) (7).

Gráfico 2. Distribución de las tasas de mortalidad cruda y ajustada del Linfoma No Hodgkin por sexo en Chile durante los años 2000 a 2016.



Fuente: Elaboración propia en base a Serie de tumores malignos del DEIS 2000-2016.

Respecto a la distribución regional de la tasa de mortalidad ajustada del LNH durante el año 2016, la Región de Arica y Parinacota lideró esta cifra con 5,19 por 100.000 habitantes. El gráfico 3 permite observar la distribución regional de las tasas crudas y ajustadas del LNH(7).

Gráfico 3. Distribución regional de las tasas de mortalidad cruda y ajustada del Linfoma de Hodgkin en Chile durante el año 2016.



Fuente: Elaboración propia en base a Serie de tumores malignos del DEIS 2000-2016.

2. OBJETIVO Y ALCANCES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Objetivo General

Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible acerca del manejo de personas con linfomas No Hodgkin.

Tipo de pacientes y escenario clínico

Personas con linfomas No Hodgkin que reciben atención en el nivel secundario y terciario de salud en el sector público y privado de salud.

Usuarios de la Guía

Todos los profesionales de salud con responsabilidades en personas con linfomas No Hodgkin: Médicos generales y especialistas de medicina interna, hematólogos, hematólogos de laboratorio, hematólogos de banco de sangre, infectólogos, neurólogos, gastroenterólogos, radioterapeutas, radiólogos, oncólogos médicos, anatomopatólogos. Otros profesionales de salud con responsabilidades en el manejo de pacientes con linfomas No Hodgkin: enfermeras, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos, psicólogos, entre otros.

3. MÉTODOS

Para la elaboración de esta Guía se constituyó un **equipo elaborador** compuesto por: un Coordinador Temático de la Guía; Asesores Metodológicos; Responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia; y un Panel de Expertos compuesto por clínicos, referentes del Ministerio de Salud y del Fondo Nacional de Salud (FONASA) y, en los casos que fue posible, personas que tuvieran la patología o condición de salud.

Evaluación metodológica y revisión de vigencia clínicas de recomendaciones clave de Guías de Práctica Clínica anterior

Para la actualización de la Guía de Práctica Clínica Linfomas No Hodgkin en personas de 15 años y más - 2018, se realizó una revisión de vigencia de recomendaciones claves de la Guía Clínica AUGE Linfoma en personas de 15 años y más - 2013, con el objetivo de identificar las recomendaciones que proponen una acción concreta y que, según la experiencia clínica y el conocimiento de la evidencia actualmente disponible de los miembros del equipo elaborador de la guía, son prácticas que producen más beneficio que daño en la población y no están en desuso. Se consideraron como vigentes al año 2018, las siguientes recomendaciones claves de la Guía Clínica AUGE Linfoma en personas de 15 años y más - 2013:

Tabla N° 1: Recomendaciones vigente al 2018, de la Guía Clínica AUGE Linfoma en personas de 15 años y más - 2013.

<p>Se recomienda sospechar el diagnóstico de linfoma ante los siguientes síntomas y signos combinados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganglios no dolorosos persistentes de más de 1 cm y por más de un mes. • Sensación de masa abdominal. • Sudoración nocturna persistente. • Baja de peso. • Fiebre persistente sin explicación de causa infecciosa • Asociación de esplenomegalia, sudoración nocturna y pérdida de peso. • Lesiones pruriginosas o nódulos persistentes en la piel que no responden a tratamiento como una alergia.
<p>Se recomienda que todo paciente con sospecha de linfoma debe ser derivado a especialista en un plazo no de más allá de 2 semanas.</p>
<p>El diagnóstico de linfoma se realiza por biopsia quirúrgica/excisional de ganglio o tejido.</p>
<p>La educación al paciente y su familia, disminuye el estrés y mejora la adhesividad al tratamiento.</p>
<p>En pacientes con Linfoma no Hodgkin se recomienda la quimioterapia en todas las etapas clínicas.</p>
<p>El seguimiento, debe iniciarse a los 30 días de finalizado el tratamiento. Considera el control médico especialista y exámenes de laboratorio y radiológicos según necesidad.</p>

► Ver más detalle en [Informe de Vigencia de Recomendaciones de la Guía Anterior 2013.](#)

Definición y priorización de preguntas clínicas

Posteriormente se realizó la **definición y priorización de las preguntas** para la actualización. El equipo elaborador planteó todas las potenciales preguntas, definiendo claramente la población, intervención y comparación. Luego de un proceso de evaluación se definió que para la presente actualización se responderían las siguientes preguntas:

- En personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin (LNH) del manto ¿Se debe realizar trasplante autólogo de consolidación en comparación a no realizar trasplante autólogo?
- En personas de entre 15 y 60 años con linfoma no Hodgkin (LNH) de células T agresivo en respuesta completa ¿Se debe realizar trasplante autólogo de consolidación en comparación a no realizar trasplante?
- En personas de 15 años y más con leucemia/linfoma de células T ¿Se debe utilizar zidovudina (AZT) e Interferón alfa (INFalfa) en comparación a no utilizar AZT-INFalfa?
- En personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin células T/Natural Killer (LNH T/NK) tipo nasal en etapa localizada ¿Se debe utilizar esquema 2/3 DeVic (etopósido, ifosfamida, dexametasona y carboplatino) más radioterapia concomitante en comparación a utilizar ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)?
- En personas con linfoma no Hodgkin de bajo grado ¿Se debe utilizar rituximab más bendamustina (segunda línea) en comparación a esquema fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona (FCM)?

- En personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular en remisión parcial o completa ¿Se debe realizar mantención con rituximab por 2 años en comparación a no realizar mantención con rituximab por 2 años?
- En personas de 15 años y más con linfoma no Hodgkin de células B refractarios o en recaída ¿Se debe usar otro anticuerpo monoclonal anti CD20 en comparación a usar rituximab en segunda y tercera línea?

▶ Ver más detalle en [Informe de Priorización de preguntas - Guía 2018](#)

Elaboración de recomendaciones GRADE

Las recomendaciones de esta Guía fueron elaboradas de acuerdo al sistema “Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation” (GRADE) (8). Luego de seleccionadas las preguntas a responder, se realizó la búsqueda y la síntesis de evidencia. Se utilizaron 4 estrategias de **búsqueda y síntesis de evidencia** en función de los resultados u outcomes buscados, a saber:

1. Efectos deseables e indeseables de la intervención versus comparación: La síntesis de evidencia se realizó con el formato de Tabla de Resumen de Hallazgos GRADE (Summary of Findings - SoF) cuando fue posible.
2. Valores y preferencias de los pacientes respecto a la intervención versus comparación.
3. Costos de la intervención y comparación
4. Costo efectividad de la intervención versus comparación.

▶ Ver más detalle en [Métodos](#)

Tras generar la búsqueda y síntesis de evidencia, el equipo elaborador **formuló de las recomendaciones** considerando su experiencia clínica o personal, la evidencia respecto a los desenlaces de interés (por ejemplo: mortalidad, días de hospitalización, calidad de vida, etc.), los valores y preferencias de los pacientes, viabilidad de implementación, uso de recursos y costos. Las recomendaciones fueron formuladas durante el 2018.

Para asegurar la permanente **vigencia de las recomendaciones** de esta Guía, se generó un sistema de notificación a través de una plataforma que identifica periódicamente estudios (revisiones sistemáticas y estudios primarios) que dan respuesta a las preguntas formuladas.

▶ Para mayor detalle consultar [Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin en personas de 15 años y más 2018 completa](#).

4. CÓMO INTERPRETAR LAS RECOMENDACIONES

El sistema GRADE distingue el grado de la recomendación y certeza de la evidencia sobre la cual se realiza la recomendación.

Grado de la recomendación

Las recomendaciones están estructuradas en base a una intervención y una comparación, la intervención es por lo general una intervención innovadora, mientras que la comparación es una intervención que está incorporada en la práctica clínica habitual. Las recomendaciones son clasificadas en recomendaciones fuertes y condicionales, a favor o en contra de la intervención.



Las recomendaciones fuertes y condicionales deben interpretarse de la siguiente manera:

FUERTE: Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en TODOS O EN CASI TODOS LOS CASOS. No se requiere una evaluación detallada de la evidencia que la soporta. Tampoco es necesario discutir detenidamente con los pacientes este tipo de indicación.

Esta recomendación puede ser **Fuerte a Favor** o **Fuerte en Contra** de la intervención.

CONDICIONAL: Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en la MAYORÍA de los casos, pero se requiere considerar y entender la evidencia en que se sustenta la recomendación. Asimismo, distintas opciones pueden ser adecuadas para distintos pacientes, por lo que el clínico debe hacer un esfuerzo para ayudar a los pacientes a escoger una opción que sea consistente con sus valores y preferencias.

Esta recomendación puede ser **Condicional a Favor** o **Condicional en Contra** de la intervención.

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Son recomendaciones relacionadas con intervenciones que corresponden a estándares mínimos y necesarios para la atención en salud. Cuando estas recomendaciones son útiles, no es necesario evaluar la certeza de la evidencia o calificar la fortaleza, y se basarán en la experiencia del panel de expertos.

Estas recomendaciones estarán indicadas como **Buenas Prácticas Clínicas**.

Certeza de la evidencia

El concepto de certeza de la evidencia se refiere a la confianza que se tiene en que los estimadores del efecto son apropiados para apoyar una recomendación determinada. El sistema GRADE propone cuatro niveles de certeza en la evidencia:

Certeza	Definición
Alta ⊕⊕⊕⊕	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Moderada ⊕⊕⊕○	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente.
Baja ⊕⊕○○	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Muy baja ⊕○○○	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.

El sistema GRADE considera de certeza alta los ensayos controlados aleatorizados y de baja certeza los estudios observacionales. Hay factores que pueden aumentar o disminuir la certeza de la evidencia inicial establecida a partir del diseño de los estudios:

- a) **Los estudios clínicos aleatorizados bajan la certeza de la evidencia**, si existen limitaciones en el diseño y ejecución del estudio; inconsistencia de los resultados; incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa; imprecisión; y sesgo de publicación o notificación.
- b) **Los estudios observacionales pueden subir en certeza de la evidencia**, si existe asociación fuerte; existencia de gradiente dosis-respuesta; y sesgo residual actuando en dirección contraria.

Ver más detalle en [Manual metodológico Desarrollo de Guías de Práctica Clínica](#).

5. EQUIPO ELABORADOR

Equipo Coordinador Técnico Metodológico

Pilar León Maldonado	Coordinadora Clínica Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología. Hospital Carlos Van Buren.
Juvenal Ríos Leal	Coordinador Temático Médico Cirujano, PhD en Biología Celular y Molecular. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Ministerio de Salud.
Dunja Roje Fernández	Coordinadora Temática Enfermera. Departamento Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores, División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud.
Cecilia Muñoz Cerda-Barrios	Coordinadora Metodológica Médico Cirujano. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia, División de Planificación Sanitaria, Ministerio de Salud.

Panel de expertos

Alejandra Barahona Miranda	Químico Farmacéutico. Hospital del Salvador.
Christopher Joseph Tabilo Heavey	Médico Hematólogo - Oncólogo. Instituto Nacional del Cáncer. Clínica Tabancura.
Claudia Schramm Lathrop	Químico Farmacéutico. Hospital Base Valdivia.
Cristián Carrasco Lara	Médico Anatómo Patólogo. Hospital Base Valdivia.
Fabiola Rosso Chamorro	Ingeniero Comercial. Secretaría técnica del GES. Gabinete Ministerial. Ministerio de Salud
Fanny Sepúlveda Rojas	Enfermera. Departamento de manejo integral del cáncer y otros tumores. División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.
Luis Leyton Ferrada	Bioquímico. Hospital Base Valdivia.
María Elena Cabrera Contreras	Médico Cirujano. Hospital del Salvador. Universidad de Chile.
María José Arce Castillo	Nutricionista. Mg. en Salud Pública. Departamento de manejo integral del cáncer y otros tumores. División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.
María Soledad Undurraga Sutton	Médico Hematólogo. Sociedad Chilena de Hematología Hospital del Salvador
Pablo Villegas Anderson	Médico Anatómo Patólogo. Hospital del Salvador.
Paloma Herrera Omega	Kinesióloga. Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Ministerio de Salud
Pilar León Maldonado	Médico Hematóloga. Hospital Carlos Van Buren.

Wanda Alegría Mora	Tecnólogo Médico. Fondo Nacional de Salud.
---------------------------	--

Asesor metodológico

Ignacio Neumann Burotto	GRADE working group. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Universidad Católica de Chile.
--------------------------------	--

Responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia

Epistemonikos Foundation¹	Búsqueda de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones
Centro de evidencia UC¹	Gabriel Rada Giacaman; Gonzalo Bravo Soto; Macarena Morel Marambio; Rocío Bravo; María Francisca Verdugo; y Luis Ortiz. Elaboración de tablas de síntesis de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones
Cecilia Muñoz Cerda-Barrios²	Elaboración de Informes de búsqueda y síntesis de evidencias de valores y preferencias de los pacientes
Cecilia Muñoz Cerda-Barrios² Wanda Alegría³	Elaboración de Informes de costos en Chile de las intervenciones.
Felipe Vera Chandía²	Elaboración de Informes de búsqueda y síntesis de evidencias de costo-efectividad.

¹ La búsqueda de evidencia fueron externalizadas del Ministerio de Salud a través de licitación pública y adjudicada a las empresas señaladas.

² Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud.

³ Departamento de Plan de Beneficios. División de Planificación Institucional. Fondo Nacional de Salud.

6. REFERENCIA

1. Guerra-Soto A de J, Reboloso-Zúñiga E, González-Sánchez AG, Rubio-Jurado B, Nava A. Linfoma no Hodgkin. Conceptos Generales. El Resid [Internet]. 2013;8(1):23–34. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2013/rr131d.pdf>
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet [Internet]. 2017 Jul 15 [cited 2019 May 27];390(10091):298–310. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32407-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32407-2/fulltext)
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood [Internet]. 2016 May 19 [cited 2019 May 27];127(20):2375–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980727>
4. Govidan R y Morgenstren D. Manual Washington de Oncología. Tercera. 2016.
5. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2019 Jan 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
6. Ministerio de Salud de Chile. Primer Informe de Registro Poblacionales de Cáncer de Chile del quinquenio 2007-2003. 2003.
7. Ministerio de Salud. Series y Gráficos de Mortalidad - DEIS [Internet]. 2016. Available from: <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-mortalidad/>
8. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Jan 3];66(7):719–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312392>