

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

Resumen de Evidencias y Recomendaciones

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DEL LINFOMA NO HODGKIN (LNH)
EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

GPC

Guía de Práctica Clínica

Número de Registro: SSA-290-10

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

Reforma No. 450 piso 13. Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600 México, DF.
[Página Web: www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)
Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC.

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta Guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Deberá ser citado como: ***Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma No Hodgkin (LNH) en el Paciente Pediátrico.***
México: Secretaría de Salud; 2010.

Esta Guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

ISBN en trámite

**CD 10 II TUMORES (NEOPLASIAS) C00-D48
C82-C85 LINFOMA NO HODGKIN**

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
LINFOMA NO HODGKIN EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO**

Coordinador				
Dra. Rocío Cárdenas Cardos	Médico Pediatra Oncólogo	Instituto Nacional de Pediatría	Jefe del Servicio de Oncología	
Autores				
Dra. Ana María Niembro Zúñiga	Médico Pediatra Oncólogo	Instituto Nacional de Pediatría	Médico Adscrito del Servicio de Oncología	
Dra. Liliana Velasco Hidalgo	Médico Pediatra Oncólogo	Instituto Nacional de Pediatría	Médico Adscrito del Servicio de Oncología	
Dra. Araceli Castellanos Toledo	Médico Pediatra Oncólogo	Instituto Nacional de Pediatría	Médico Adscrito del Servicio de Oncología	
Dr. Carlos Alberto Leal Cavazos	Médico Pediatra Oncólogo	Instituto Nacional de Pediatría	Médico Oncólogo Pediatra	
Lic. Cecilia Solís Galicia	Licenciada en Bibliotecología	Instituto Nacional de Pediatría	Subdirectora de Información y Documentación Científica	
Asesor				
Dr. Arturo Ramírez Rivera	Médico Pediatra	CENETEC	Asesor de Guías de Práctica Clínica	
Validación Interna	Dr. Eduardo Altamirano Álvarez	Oncólogo Pediatra	Jefe del Departamento de Onco-Hematología Hospital Pediátrico de Sinaloa. SSA. Consejo Mexicano de Oncología	
Validación Externa			Academia Nacional de Medicina.	

ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA	7
3. ASPECTOS GENERALES	8
3.1 JUSTIFICACIÓN	8
3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA	9
3.3 DEFINICIÓN	10
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES	10
4.1 FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	11
4.2 DIAGNÓSTICO.....	11
4.2.1 FACTORES DE RIESGO	11
4.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PATRONES DE INFILTRACIÓN	13
4.2.3 ESTUDIOS DE LABORATORIO	15
4.2.4 ESTUDIOS DE IMAGEN.....	16
4.2.5 MANEJO QUIRÚRGICO	19
4.2.6 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	20
4.3 CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN	23
4.3.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	24
4.4 TRATAMIENTO	26
4.4.1 TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES INICIALES MÁS FRECUENTES.....	26
4.4.1.1 SÍNDROME DE LISIS TUMORAL.....	26
4.4.1.2 SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR Y MEDIASTINO SUPERIOR.....	27
4.4.2 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	28
4.4.2.1 LINFOMA DE BURKITT.....	28
4.4.2.2 LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES	29
4.4.2.3 LINFOMA ANAPLÁSTICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)	30
4.4.2.4 LINFOMA LINFOBLÁSTICO	31
4.4.3 RADIOTERAPIA.....	32
4.4.4 TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA	33
5. EFECTOS TARDÍOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO.....	33
5. GRADACIÓN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES (NICE).....	34
6. ANEXOS.....	36
7. GLOSARIO.....	39
8. BIBLIOGRAFÍA	41
9. AGRADECIMIENTOS.....	43
10. COMITÉ ACADÉMICO	44
11. DIRECTORIO	46
12. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	47

1. CLASIFICACIÓN

Registro			
PROFESIONALES DE LA SALUD que participa en la atención	Enfermera Cirujano Oncólogo Pediatra	Pediatra Radiólogo	Cirujano Pediatra Patólogo
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	C00- D48 Neoplasia. C82 Linfoma No Hodgkin Folicular (nodular). C83 Linfoma No Hodgkin Difuso. C84 Linfoma Células T, Periférico y Cutáneo. C85 Linfoma No Hodgkin de otro tipo y el no especificado.		
CATEGORÍA DE GPC	Segundo y Tercer nivel de atención		Evaluación Diagnóstico Tratamiento
USUARIOS POTENCIALES	Enfermera general Enfermera especializada Médico Pediatra	Médico urgenciólogo pediatra Cirujano Pediatra Cirujano Oncólogo Pediatra	Oncólogo Pediatra Radioterapeuta Patólogo
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Gobierno Federal Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría		
POBLACIÓN BLANCO	Mujeres y hombres menores de 18 años		
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/ PATROCINADOR	Gobierno Federal Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría		
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	40.11 Biopsia de estructura linfática. 41-3 Procedimientos diagnósticos sobre médula ósea y bazo. 41.31 Biopsia de médula ósea. 87.3 Radiografías de tejidos blandos de tórax. 87.4 Otras radiografías del tórax. 87.41 Tomografía axial computarizada del tórax. 87.6 Otras radiografías del aparato digestivo. 88.01 Tomografía axial computarizada del abdomen. 88.02 Otras tomografías de abdomen. 88.1 Otras radiografías de abdomen. 88.7 Ecografía diagnóstica. 89 Entrevista, consulta y evaluación diagnósticas. 90.5 Examen microscópico de sangre. 90.6 Examen microscópico de bazo y médula ósea. 92.0 Gammagrafía y estudios isotópicos funcionales. 92.09 Otros estudios radioisotópicos funcionales. 92.1 Otras gammagrafías. 92.2 Radioterapia y medicina nuclear. 99.0 Transfusión de sangre y de componentes sanguíneos. 99.21 Inyección de antibiótico. 99.25 Inyección o infusión de sustancia quimioterapéutica contra el cáncer.		
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Contribuir con: Estandarizar las prácticas diagnósticas y terapéuticas en niños menores de 18 años con Linfoma No Hodgkin. Identificación de factores de riesgo, diagnóstico oportuno, clasificación de la enfermedad, tratamiento farmacológico, prevención de complicaciones, prevención del daño, referencia oportuna.		
METODOLOGÍA¹	Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: Guías seleccionadas: del período 2005 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemática Ensayos controlados aleatorizados Reporte de casos Validación del protocolo de búsqueda por Instituto Nacional de Pediatría Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: NICE 27-2005 Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones *		
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: por pares clínicos Validación Interna: Instituto Nacional de Pediatría Revisión externa: Academia Mexicana de Pediatría		

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

CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO _____ FECHA DE ACTUALIZACIÓN <i>a partir del registro 2 a 3 años</i>

2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son las características epidemiológicas del Linfoma no Hodgkin (LNH) en pacientes en edad pediátrica?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo del LNH en pacientes en edad pediátrica?
3. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas que hacen sospechar de un LNH en pacientes en edad pediátrica?
4. ¿Cuáles son los estudios de laboratorios necesarios para el diagnóstico del LNH en pacientes en edad pediátrica?
5. ¿Cuál es la utilidad de las placas simples, ultrasonido, tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear, gammagrafía con galio y tecnecio, tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico del LNH en pacientes en edad pediátrica?
6. ¿Cuáles son los procedimientos quirúrgicos necesarios para el diagnóstico y tratamiento del LNH en pacientes pediátricos?
7. ¿Cómo se realiza el diagnóstico histopatológico de LNH en pacientes pediátricos?
8. ¿Cómo se clasifica el LNH en la población pediátrica?
9. ¿Cuáles son las situaciones de urgencias que se presentan en el paciente pediátrico con LNH y cuál es su manejo?
10. ¿Cuáles son los tratamientos de primera línea que se emplean para pacientes con LNH en pacientes en edad pediátrica?
11. ¿Cuál es el tratamiento del LNH recurrente en pacientes en edad pediátrica?
12. ¿Cuál es el pronóstico del LNH en pacientes en edad pediátrica?
13. ¿Cuáles son los efectos tardíos secundarios al tratamiento en pacientes en edad pediátrica con LNH?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 JUSTIFICACIÓN

En los últimos años a nivel mundial ha incrementado la frecuencia de las neoplasias malignas en la población infantil, debido al aumento de la supervivencia del niño, propiciado por la efectividad de los programas públicos de salud (Rivera-Luna 2007).

El último censo del INEGI reporto que la población de México está compuesta por 103 millones de habitantes de la cual el 47% es menor de 18 años de edad, en este contexto, la incidencia de cáncer infantil es muy importante ya que en el año 2001 se presentaron 7686 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años y por consiguiente el número acumulado y la tendencia es hacia el alza cada año.

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades, ocupan el tercer lugar en frecuencia del cáncer en general en la edad pediátrica, lo que presenta aproximadamente el 10% de todas las neoplasias y de acuerdo a la edad, ocupa el 3% de todos los casos de cáncer pediátrico en menores de 5 años y el 9% en niños de 15 a 19 años, de estos el 60% de los linfomas corresponde a Linfoma No Hodgkin (LNH).

En México en el 2009, se registraron en el Seguro Popular 2252 casos nuevos de cáncer en población infantil, de los cuales el 5.8% (132 casos) correspondieron a Linfoma No Hodgkin, ocupando el segundo lugar en frecuencia de las neoplasias malignas, solo después de Leucemia Aguda.

Las estrategias de tratamiento están diseñadas de acuerdo al riesgo de la enfermedad y al estadio, aunado al inmunofenotipo. En la actualidad se considera que el factor más importante para la supervivencia es el tratamiento inicial y la respuesta del tumor al mismo. En población pediátrica se han logrado supervivencias mayores del 90% por los avances en el diagnóstico, los esquemas de quimioterapia combinada y el manejo de soporte de que se brinda a estos pacientes.

Por lo antes mencionado, es prioritario por medio de la presente guía de práctica clínica dar a conocer las estrategias diagnósticas y terapéuticas en pacientes con Linfoma No Hodgkin en edad pediátrica para mejorar la calidad de atención y por lo tanto la calidad de vida en este grupo de pacientes.

3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica "*Diagnóstico y tratamiento del Linfoma No Hodgkin en el paciente pediátrico*" forma parte de las Guías que integrarán el *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica*, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción *Específico de Guías de Práctica Clínica*, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Sectorial de Salud 2007-2012.

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

Esta guía pone a disposición del personal del Segundo y Tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Identificar los factores de riesgo para desarrollar **Linfoma No Hodgkin (LNH)** en pacientes pediátricos.
- Diagnosticar oportunamente a los pacientes pediátricos con LNH.
- Proporcionar el tratamiento integral a los pacientes pediátricos con LNH.
- Detectar oportunamente las complicaciones en pacientes pediátricos con LNH.
- Referir tempranamente a pacientes pediátricos con LNH que ameriten atención en el tercer nivel de atención.

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de los pacientes, los cuales son el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 DEFINICIÓN

Es un grupo de neoplasias malignas heterogéneas que tienen su origen en una célula clonal del sistema reticuloendotelial; pueden ser de progenitores de linfocitos T o B o linfocitos NK y se caracterizan por tener una evolución aguda o subaguda y una presentación extranodal.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía, son producto del análisis de las guías de práctica clínica internacionales seleccionadas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura.

La presentación de la evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Los niveles de las evidencias y la graduación de las recomendaciones se mantienen respetando la fuente original consultada, citando entre paréntesis su significado. Las evidencias se clasifican de forma numérica y las recomendaciones con letras; ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>El LNH ocupa el tercer lugar en frecuencia del cáncer en la edad pediátrica lo que representa aproximadamente el 10% de todos los cánceres.</p> <p>Del total del cáncer pediátrico la frecuencia del LNH es del:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3% en menores de 5 años. • 9% en niños de 15 a 19 años. 	<p>4</p> <p>Opinión de Expertos. Rivera-Luna R. 2007</p>
	<p>En México los estados con mayor incidencia son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distrito Federal • Nuevo León • Jalisco • Puebla • Sinaloa • Veracruz • Coahuila 	<p>4</p> <p>Opinión de Expertos Rivera-Luna R. 2007</p>

4.2 DIAGNÓSTICO

4.2.1 FACTORES DE RIESGO

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>Aunque la incidencia de Linfoma no Hodgkin (LNH) es baja su importancia es alta cuando lo medimos en la perspectiva de la población general en términos de una incidencia con tendencia al incremento, mortalidad y costos económicos a la población pediátrica, prevención y control, en donde se convierte en un tópico prioritario de la Salud Pública.</p>	<p>4</p> <p>Opinión de Expertos Pollock BH, Kudson Jr. AG. 2006</p>
	<p>Aunque el LNH es raro, es necesario que el médico, conozca el tema y esté capacitado para pensar en el diagnóstico y en el tratamiento temprano.</p>	<p>D</p> <p>Opinión de Expertos Rivera-Luna R. 2007</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Los niños con un riesgo 50 veces mayor que la población general para desarrollar LNH son aquellos que tienen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias congénitas • Inmunodeficiencias adquiridas • Síndromes de fragilidad cromosómica 	<p style="text-align: center;">2+ Estudios de cohortes o series de casos Grulich EG. 2007</p> <p style="text-align: center;">3 Serie de casos Shabbat S. 2009</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Las Inmunodeficiencias congénitas con mayor riesgo de desarrollar LNH son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia combinada severa • Hipogamaglobulinemia • Inmunodeficiencia común variable • Deficiencia de IgA • Síndrome de Hiper IgM • Síndrome de Wiskott Aldrich • Ataxia Telangiectasia 	<p style="text-align: center;">2+ Estudios de cohortes o series de casos Grulich EG. 2007</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Los pacientes post trasplante tienen un mayor riesgo de desarrollar LNH que la población general dependiendo del órgano trasplantado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riñón (10 a 20 veces) • Corazón (200 veces) • Hígado • Medula ósea 	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Ekström-Smedby K. 2006</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La patogénesis en pacientes post trasplante es:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compleja • Multifactorial <p>Se asocia a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una alteración en la vigilancia inmunológica de las células T. • Estimulación antigénica crónica. 	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Ekström-Smedby K. 2006</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Se ha observado mayor riesgo de desarrollar LNH en presencia de ciertas infecciones virales.</p> <p>Los mecanismos por los cuales un agente infeccioso viral puede causar LNH son:</p>	

	<p>1) Infección directa a ciertos linfocitos desregulando su función normal y promoviendo la división celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus de Epstein Barr (VEB) • Herpes Virus tipo 8 <p>2) Depleción de Linfocitos T CD4+:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV <p>3) Estimulación crónica del sistema inmune por activación persistente de linfocitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus de Hepatitis C 	<p>4 Opinión de expertos Engels EA. 2007</p>
<p>E</p>	<p>En edad pediátrica el virus que con mayor frecuencia se asocia a LNH es:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus de Epstein Barr <p>Sobre todo con Linfoma de Burkitt (LB).</p>	<p>4 Opinión de expertos Thorley-Lawson DA. 2004</p>
<p>E</p>	<p>El LB se asocia con la presencia de rearrreglos del oncogén c-MYC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producido por traslocaciones en las cadenas de inmunoglobulinas <p>No hay una explicación satisfactoria de cómo participa el VEB en la patogénesis del LB.</p> <p>Se considera que el EBNA-1 juega un papel primordial.</p>	<p>4 Opinión de expertos Thorley-Lawson DA. 2004</p>
<p>R</p>	<p>Investigar factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genéticos (Inmunodeficiencias) • No genéticos (infecciones virales) <p>Para una adecuada vigilancia de los pacientes con un riesgo alto de desarrollar LNH con respecto a la población general.</p>	<p>D Estudio de casos- controles Bunin GR. 2004</p>

4.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PATRONES DE INFILTRACIÓN

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>El LNH se puede presentar en cualquier sitio que contenga tejido linfoide, como son los ganglios linfáticos, amígdalas, timo, brazo y placas de peyer.</p> <p>Los síntomas y signos van a depender del sitio de presentación inicial de la enfermedad y del tipo de linfoma, en la mayoría de los casos existe una correlación clínica y el subtipo histológico.</p> <p>Los LNH son neoplasias de un crecimiento tumoral acelerado por lo que el tiempo en el que se presentan los primeros síntomas es corto</p>	<p>4 Comité de Expertos /Experiencia Clínica NICE clinical guideline 27. 2005</p>
	<p>En el LNH los sitios afectados con mayor frecuencia son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediastino 26% • Ganglios linfáticos abdominales 31% • Ganglios linfáticos cervicales y submandibulares 29 % • Ganglios axilares • Ganglios inguinales • Hueso • Médula ósea 18 % • Sistema nervioso central 6% <p>Sitios esporádicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmón 5% • Testículos 2% • Senos paranasales 	<p>2 + Estudio de cohortes y casos y controles Mann G 2007</p>
	<p>Los principales sitios afectados en las subvariedades del LNH son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Burkitt: Masas abdominales, mandíbula y anillo de Waldeyer • Linfoma Linfoblástico: Mediastino, ganglios, médula ósea • Linfoma Anáplásico: Ganglios, piel, tejidos blandos y hueso • Linfoma Difuso de células B: Ganglios , hueso y masas abdominales 	<p>4 Opinión de Expertos Toma P 2007</p> <p>4 Opinión de Expertos Pizzo P A 2011</p>

	<p>En niños es más frecuente la presentación extranodal que en adultos.</p> <p>En abdomen se puede presentar como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuadro doloroso agudo • Invaginación intestinal <p>Puede dar manifestaciones obstructivas a nivel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinario • Pancreático • Intestinal • Vena Cava Inferior <p>En tórax puede haber compresión de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vena Cava Superior • Derrame pleural masivo 	<p>4 Opinión de Expertos Toma P 2007</p>
	<p>Los pacientes pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre, astenia, adinamia y pérdida de peso. Lo cual se encuentra en relación al estadio de la enfermedad.</p>	<p>4 Opinión de Expertos Toma P 2007</p>
	<p>Hacer la búsqueda clínica intencionada de LNH en niños que tengan factores de riesgo genéticos (inmunodeficiencias) y no genéticos (infecciones virales) para realizar el diagnóstico temprano.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>

4.2.3 ESTUDIOS DE LABORATORIO

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>Los estudios que se deben solicitar en el abordaje inicial son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biometría hemática completa • Deshidrogena láctica • Serología para VEB • Parámetros de lisis tumoral (Calcio, fósforo, creatinina, potasio, ácido úrico) 	<p>4 Opinión de expertos Zelenetz, AD.2010</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Las alteraciones que pueden encontrarse en los estudios de laboratorio iniciales son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biometría hemática: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anemia, trombocitopenia, bicitopenia, presencia de blastos. • Deshidrogenasa Láctica: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aumento de su concentración sérica • Serología para VEB: <ul style="list-style-type: none"> ○ Positividad en el 15% de los pacientes • Parámetros de lisis tumoral: <ul style="list-style-type: none"> ○ hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y elevación de la creatinina 	<p style="text-align: center;">4 Opinión de Expertos Rivera-Luna R. 2007</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>En general en los LNH en la edad pediátrica la médula ósea está infiltrada en el 18 % de los casos y el Sistema nervioso central en el 6%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico de la afección de estos sitios se realiza con Aspirado de Médula Ósea, biopsia de médula ósea y punción lumbar. 	<p style="text-align: center;">4 Zelenetz, AD 2010</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>En el abordaje inicial es indispensable realizar en todos los pacientes con diagnóstico reciente de LNH los siguientes estudios de laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biometría Hemática • Deshidrogenasa láctica • Serología para VEB • Parámetros de lisis tumoral • Aspirado y Biopsia de médula ósea • Punción lumbar 	<p style="text-align: center;">4 Opinión de Expertos Rivera-Luna R. 2007</p> <p style="text-align: center;">D Opinión de expertos Zelenetz, AD.2010</p>

4.2.4 ESTUDIOS DE IMAGEN

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	Una vez que se confirma el diagnóstico se debe de realizar una extensión de estudios de los posibles sitios involucrados para poder estadificar al paciente y así dar un plan terapéutico y pronóstico.	4 Opinión de Expertos Toma P 2007
	Los estudios de imagen se realizan dependiendo de las manifestaciones que presente el paciente.	4 Opinión de Expertos Toma P 2007
	Radiografía de Tórax: Da información preliminar de la afectación del mediastino y pulmones.	4 Opinión de Expertos Toma P 2007
	Ultrasonido abdominal y testicular: Tiene un rol en la evolución inicial y en el seguimiento de la afectación de ganglios linfáticos. Es el mejor método diagnóstico para la infiltración testicular.	4 Opinión de Expertos Toma P 2007
	Tomografía Axial Computarizada (TAC) de Tórax. Se recomienda contrastada. Evalúa detalladamente: <ul style="list-style-type: none"> • Pared torácica • Parénquima pulmonar • Pleura 	4 Opinión de Expertos Toma P 2007
	La TAC de cuello debe realizarse en pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • Afectación de ganglios cervicales • Evalúa detalladamente el anillo de Waldeyer La sensibilidad de la tomografía para detectar regiones ganglionares infiltradas es de 88% y la especificidad es del 86%.	4 Opinión de Expertos Toma P 2007

	<p>La TAC de Abdomen es efectiva para detectar afección de los siguientes órganos</p> <p>Evalúa afectación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepática • Esplénica • Renal • Mesentérica • Ganglios abdominales <p>En niños para evaluar el retroperitoneo administrar medio de contraste para distinguir adecuadamente linfadenopatías de otras estructuras.</p> <p>La sensibilidad y especificidad de la tomografía para detectar órganos afectados es del 50% y 90% respectivamente.</p>	<p style="text-align: center;">4 Opinión de Expertos Toma P 2007</p>
	<p>Resonancia Magnética</p> <ul style="list-style-type: none"> • Útil para evaluar el Sistema Nervioso Central (SNC) • No se realiza de rutina a menos que existen síntomas o signos en SNC. 	<p style="text-align: center;">4 Opinión de Expertos Toma P 2007</p>
	<p>Gamagrafía Nuclear con :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tecnecio 99 (Tc99) <ul style="list-style-type: none"> • Evalúa afectación ósea. • Indicada en niños con sospecha de afectación ósea. • Indicada en niños con niveles altos de fosfatasa alcalina. ➤ Galio 67 (Ga77) <ul style="list-style-type: none"> • Rastrea el cuerpo entero. • Sirve para el diagnóstico y el seguimiento sobre todo de afección mediastinal • La sensibilidad para detectar el LNH es del 95% • La sensibilidad para detectar recurrencias es del 98% • En niños se reportan falsos positivos del 40%. 	<p style="text-align: center;">4 Opinión de Expertos Toma P 2007</p>
	<p>Tomografía por Emisión de Positrones:</p> <p>El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología de adultos está bien establecido. Sin embargo la experiencia con PET en el campo de imagenología pediátrica es limitada. Los datos casi siempre son extrapolados de los estudios de adultos por condiciones que puedan ser encontradas tanto en adultos como en pediatría. El</p>	<p style="text-align: center;">4 Opinión de Expertos Toma P 2007</p>

	<p>uso de PET puede ser recomendable solo en situaciones pediátricas individuales específicas para responder preguntas clínicas difíciles utilizando solo la imagen anatómica.</p>	
<div style="border: 2px solid green; border-radius: 15px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 20px auto;"> R </div>	<p>Realizar estudios de extensión en las diferentes variedades de LNH.</p> <p>Solicitar Radiografía Simple de Tórax en caso de sospecha de masa mediastinal .</p> <p>Solicitar Ultrasonido Abdominal en caso de sospechar la presencia de LNH a nivel abdominal.</p> <p>Solicitar USG testicular en pacientes con Linfoma Linfoblástico para valorar la presencia de infiltración en esta región.</p> <p>Hacer TAC de cuello, mediastino, abdomen y pelvis en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Burkitt • Linfoma Difuso de Células Grandes B • Linfoma Anaplásico <p>Realizar TAC de Mediastino, Abdomen y Pelvis en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Linfoblástico <p>Realizar Gamagrama con Galio en pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Burkitt • Linfoma Difuso de Células Grandes B • Linfoma Anaplásico <p>Resonancia Magnética. Solicitarla si hay afección de sitios como sistema nervioso central o columna</p> <p>Nota: Si se sospecha de afectación de otro sitio anatómico realizar el estudio de imagen de la región afectada.</p>	<p style="text-align: center;">D Zelenetz, AD 2010</p>

4.2.5 MANEJO QUIRÚRGICO

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	<p>Dependiendo del sitio de presentación inicial de la enfermedad, se podrán indicar diferentes abordajes quirúrgicos para el diagnóstico.</p> <p>La realización de biopsia por aguja fina es controvertida ya que el diagnóstico se basa en la morfología y en la inmunotipificación, por lo que se recomienda realizar toma de biopsia que proporcione tejido en adecuada cantidad para su estudio.</p> <p>Solo en el LB es estadios tempranos es parte del tratamiento si este se presenta a nivel abdominal</p> <p>En los casos que no exista cuadro obstructivo o que representen urgencias abdominales, la biopsia del tumor o la extirpación, o ambas será la conducta correcta indispensable considerar que se debe evitar realizar resecciones intestinales extensas en tumores abdominales voluminosos, debido a la alta tasa de morbilidad; además de que existe la posibilidad de dejar bordes microscópicos con tumor en el borde quirúrgico ; así como efectuar cirugías derivativas y dejar bocas anastomóticas a piel, ya que dificultará el iniciar quimioterapia por la gran morbilidad que representa para el paciente.</p>	<p style="text-align: center;">4</p> <p>Opinión de expertos Zelenetz, AD. 2010</p> <p style="text-align: center;">4</p> <p>Opinión de Expertos Rivera-Luna R. 2007</p>
R	<p>En todos los pacientes pediátricos con sospecha de LNH se deberá realizar biopsia de la lesión, si el diagnóstico no se puede confirmar mediante el estudio de médula ósea.</p>	<p style="text-align: center;">D</p> <p>Opinión de expertos Zelenetz, AD. 2010</p> <p style="text-align: center;">D</p> <p>Opinión de Expertos Rivera-Luna R. 2007</p>

4.2.6 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	<p>El paso más importante es realizar un diagnóstico histopatológico adecuado.</p> <p>Se requiere de tejido fijado y no fijado, así como tejido fresco para el estudio histopatológico</p>	<p style="text-align: center;">4</p> <p>Opinión de expertos Zelenetz, AD. 2010</p> <p style="text-align: center;">4</p> <p>Opinión de expertos Compton CC. 1999</p>

	<p>Se recomienda la realización de una biopsia para estudiar histopatológicamente la pieza y poder realizar un adecuado diagnóstico histológico.</p>	<p>4 Opinión de expertos Zelenetz, AD. 2010</p> <p>4 Opinión de Expertos Compton CC. 1999</p>
	<p>El análisis inmunofenotípico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es esencial para diferenciar los subtipos de LNH • Se hace por Citometría de Flujo e Inmunohistoquímica • La elección depende del recurso disponible. 	<p>4 Opinión de expertos Zelenetz, AD. 2010</p>
	<p>El Análisis Citogénético es necesario para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar translocaciones cromosómicas características de algunos subtipos de LNH. • Para establecer clonalidad. 	<p>4 Opinión de expertos Zelenetz, AD.2010</p>
	<p>Las alteraciones citogenéticas que se presentan con mayor frecuencia son:</p> <p>Linfoma de Burkitt: t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11)</p> <p>Linfoma Difuso de Células Grandes t(8;14)(q24;q32) t(2;17)(p23;q23)</p> <p>Linfoma Anaplásico t(2;5)(p23;q35) t(1;2)(q21;p23)</p> <p>Linfoma Linfoblástico t(1;14)(p32;q11) t(11;14)(p13;q11)</p>	<p>4 Opinión de Expertos Pizzo PA</p>
	<p>El Estudio Morfológico incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinación de las células (pequeñas, medianas o grandes) • Presencia o ausencia de anaplasia 	<p>4 Opinión de expertos Zelenetz, AD.2010</p>
	<p>El Panel Inmunohistoquímico inicial debe incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antígenos de células B y células T. 	<p>4 Opinión de expertos Zelenetz, AD. 2010</p>

	<p>Los Linfomas de Burkitt tienen una expresión inmunohistoquímica positiva para los siguientes marcadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD10 • CD19 • CD20 • CD22 • TdT • BCL6 • Ki 67 <p>Linfoma difuso de células grandes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B CD5, • CD 10 • BCL6 • IRF4/MUM1 <p>Linfoma Anaplásico de células T :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD30 • CD15 • PAX5 • ALK • VEB • HV tipo 8 <p>Linfoma Linfoblástico de células T:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TdT, • CD1a • CD2 • CD3 • CD4 • CD5 • CD7 • CD8 • CD43 • CD45RO <p>Linfoma Linfoblástico de células B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD10 • CD19 • CD20 • TdT 	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Zelenetz, AD.2010</p>
	<p>Marcadores adicionales para la clasificación de Linfomas de células B son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAX5 • CD30 • ALK1 	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • CD138 • Inmunoglobulinas citoplasmáticas • Detección VEB • Herpes Virus tipo 8 	Zelenetz, AD. 2010
R	En pacientes con LNH se debe realizar estudio morfológico, inmunofenotípico, citogenético e inmunohistoquímico para hacer el diagnóstico de las diferentes subvariedades de LNH	<p style="text-align: center;">D Opinión de expertos Zelenetz, AD. 2010</p> <p style="text-align: center;">D Opinión de Expertos Pizzo PA</p>

4.3 CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	Han existido múltiples clasificaciones de los LNH, la que se emplea actualmente fue formulada por la Organización Mundial de la Salud en 2001, esta realizó una división de los LNH en derivados de precursores linfocíticos y los derivados de linfocitos maduros, tomando en cuenta las características inmunofenotípicas, genéticas y clínicas.	4 Opinión de expertos Zelenetz, AD. 2010
E	En población pediátrica las subvariedades histopatológicas de LNH que se presentan con mayor frecuencia son: <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Burkitt • Linfoma Difuso de Células Grandes B • Linfoma Linfoblástico • Linfoma Anaplásico 	4 Opinión de expertos Pizzo, 2011
E	La Estadificación de los LNH se formuló en 1980 en base a los sitios afectados de la enfermedad, esta continúa teniendo vigencia hasta la fecha para establecer el tratamiento y pronóstico de los pacientes. Se compone de 4 Estadios.	4 Opinión de expertos Murphy SB. 1980
E	<p>Estadificación de los LNH:</p> <p>Estadio I. Presencia de un solo tumor (extranodal) o una sola región anatómica (nodal) con exclusión del tórax y el abdomen.</p> <p>Estadio II. Un solo tumor (extranodal) con involucro de ganglios linfáticos</p>	

	<p>regionales. Dos o más áreas nodales del mismo lado del diafragma. Dos tumores (extranodales) con o sin involucro de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma. Tumor gastrointestinal primario resecable usualmente en la región ileocecal con o sin involucro de ganglios mesentéricos. Estadio III. Dos tumores (extranodales) de ambos lados del diafragma. Dos o más áreas nodales por arriba y por abajo del diafragma. Enfermedad primaria abdominal extensa. Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura o timo). Todos los tumores epidurales o paraespinales. Estadio IV. Cualquiera de los anteriores con involucro de sistema nervioso central o médula ósea.</p>	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Murphy SB. 1980</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Clasificación de Riesgo:</p> <p>Actualmente se ha establecido una estratificación de riesgo de acuerdo a diferentes características clínicas y de laboratorio con lo que se ha podido establecer el riesgo de los pacientes</p> <p>LNH células B (FAB/LMB)</p> <p>A Estadio I o II completamente resecados. B Involucro de múltiples sitios extra abdominales Tumores no resecados estadios I, II, III o IV sin afección de la Médula Ósea o el SNC. C Enfermedad en Médula Ósea o en el SNC.</p> <p>BFM</p> <p>R1 Tumor estadio I o II completamente resecado. R2 Tumor estadio I o II no completamente resecado. Tumor estadio III con DHL < 500. R3 Tumor estadio III con DHL entre 500-999. Tumor estadio IV sin afección de médula ósea ó SNC con DHL < 1,000. R4 Tumor estadio III, IV con DHL >1,000. Cualquier Estadio con afección en SNC.</p>	<p style="text-align: center;">2- Estudios de Cohorte con alto riesgo de sesgo Reiter 2000</p>

4.3.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>El Diagnóstico Diferencial se debe de realizar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masas Mediastinales • Tumores de Estirpe Germinal • Tumores Neuroectodermicos Primitivos • Sarcomas de Partes Blandas. • Masas Abdominales • Leucemia Aguda Linfoblástica 	<p>4 Opinión de expertos Pizzo, 2011</p>
	<p>Masas Mediastinales. La localización de estas en el mediastino ayudará a orientar la sospecha diagnóstica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediastino Posterior: Neuroblastoma, Tumores Germinales y Tumores Neuroectodérmicos primitivos • Mediastino Anterior: Timomas, Linfoma de Hodgkin <p>Masas Abdominales. El tiempo de evolución es importante para la sospecha diagnóstica en el LNH está habitualmente es rápida. Otras patologías que se pueden presentar como masas abdominales son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores Germinales: Ováricos o retroperitoneales • Sarcomas de Partes Blandas <p>Leucemia Aguda Linfoblástica. La característica de mayor accesibilidad que diferencia a esta entidad del LL es la presencia de más de 25% de blastos en la medula ósea</p> <p>Para poder realizar de forma adecuada el diagnóstico diferencial entre las patologías se deberá realizar el estudio histopatológico de una muestra de tejido tumoral o Aspirado de Médula Ósea en caso de sospecha de Linfoma Linfoblástico</p>	<p>4 Opinión de expertos Pizzo, 2011</p>
	<p>El diagnóstico diferencial se deberá hacer con masas mediastinales, masas abdominales y Leucemia Aguda Linfoblástica Principalmente. El cual se deberá confirmar con estudio histopatológico o Aspirado de Médula Ósea</p>	<p>D Opinión de expertos Pizzo, 2011</p>

4.4 TRATAMIENTO

4.4.1 TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES INICIALES MÁS

FRECUENTES

4.4.1.1 SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>El síndrome de lisis tumoral es una emergencia médica que ocurre en el 4 a 8% de los pacientes con LNH, debido a la destrucción rápida y masiva de las células tumorales. Esta puede ocurrir de manera espontánea o después de iniciar la terapia de citoreducción</p> <p>Se produce por una liberación rápida del contenido intracelular causando</p> <p>Hiperuricemia Hiperkalemia Hiperfosfatemia Hipocalcemia</p> <p>Estas anormalidades metabólicas ponen al paciente en un alto riesgo de daño renal, arritmias cardíacas, edema pulmonar por sobrecarga de volumen e incluso la muerte.</p>	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Abu-Alfa AK 2010</p> <p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Pizzo, 2011</p>
	<p>Los pacientes con LNH que tienen riesgo alto de desarrollar Síndrome de Lisis Tumoral son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Burkitt • Linfoma Linfoblástico <p>Los pacientes que tienen riesgo intermedio son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma difuso de células B 	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Abu-Alfa AK 2010</p> <p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Pizzo, 2011</p>
	<p>Se deben implementar medidas de soporte al inicio de la terapia citotóxica para prevenir el síndrome. Estas consisten en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperhidratación - Alcalinización de la orina 	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Abu-Alfa AK 2010</p>
	<p>Una vez establecida la presencia de Lisis tumoral el tratamiento de los pacientes debe consistir en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperhidratación - Alcalinización de orina - Alopurinol 	

	<p>En caso que los pacientes presenten alteraciones metabólicas específicas el tratamiento consiste en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperkalemia : Kayaxalate, gluconato de calcio e insulina - Hiperfosfatemia: Hidroxido de aluminio - Hipocalcemia: Gluconato de calcio en infusión SOLO en pacientes sintomáticos <p>En caso que los pacientes no respondan al tratamiento médico se deberá recurrir a la diálisis en las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobrecarga de volumen (derrame pericardio y pleural) - Falla renal - Hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia. 	<p>4 Opinión de expertos Pizzo, 2011</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>La intervención más importante es la expansión del volumen intravascular para mantener el flujo renal y el volumen urinario al promover la excreción urinaria de Potasio, Ácido Úrico y Fosfato.</p>	<p>D Opinión de expertos Abu-Alfa AK 2010</p>

4.4.1.2 SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR Y MEDIASTINO

SUPERIOR

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Se presenta hasta en el 70% de los pacientes con LNH con masa mediastinal sobre todo cuando esta ocupa más del 45% del diámetro transtorácico.</p> <p>Las manifestaciones son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disfagia/Ortopnea (63%) - Tos/Disnea (68%) - Sibilancias (31%) - Dificultad Respiratoria - Edema facial (12%) - Dolor torácico (6%) - Derrame pleural (50%) - Derrame pericárdico (19%) <p>Otros síntomas menos frecuentes son: ansiedad, confusión, letargia, cefalea y síncope.</p> <p>Habitualmente los síntomas se exacerban cuando el paciente se encuentra en posición supina, presentando dificultad respiratoria</p>	<p>4 Opinión de expertos Pizzo, 2011</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>El tratamiento del Síndrome de Vena Cava Superior (SVCS) consiste en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asegurar la estabilidad de la vía aérea. <p>Deberá evitarse la sedación de estos pacientes ya que disminuye el tono de los músculos respiratorios, aumenta el tono de los músculos abdominales, disminuye el movimiento caudal del diafragma, se relaja el músculo liso bronquial y disminuye el volumen pulmonar.</p>	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Pizzo, 2011</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Se recomienda asegurar la vía aérea en los pacientes con masa mediastinal por el riesgo de desarrollar SVCS y evitar en ellos la sedación.</p>	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Pizzo, 2011</p>

4.4.2 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA 4.4.2.1 LINFOMA DE BURKITT

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Linfoma de Burkitt</p> <p>El LB es altamente curable si se emplean tratamientos multimodales intensos de quimioterapia que incluyan profilaxis al SNC. Aproximadamente del 60 al 90% de los pacientes pediátricos pueden alcanzar una remisión duradera.</p> <p>La duración del tratamiento puede ir de 6 meses a 1 año</p>	<p style="text-align: center;">4 Opinión de expertos Pizzo, 2011</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Históricamente la Ciclofosfamida como agente único demostró ser efectivo en pacientes africanos con esta enfermedad.</p> <p>Posteriormente se empleó Ciclofosfamida con terapia intratecal con Metotrexate debido a la alta frecuencia de recaídas en SNC</p> <p>La combinación de Vincristina y Ciclofosfamida mostró remisiones duraderas a más largo plazo a diferencia de un solo agente</p> <p>En la actualidad se recomiendan esquemas de tratamiento cortos e intensos, con los que han alcanzado supervivencias libres de evento de hasta el 98% con el empleo de Vincristina, Prednisona, Ciclofosfamida y Doxorubicina en pacientes con estadio I o II con enfermedad completamente reseca</p>	<p style="text-align: center;">2- Estudios de Cohorte con alto riesgo de sesgo Woessmann W, 2005</p> <p style="text-align: center;">2- Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Gerard M, 2008</p>

	En pacientes con enfermedad localizada no reseca se ha alcanzado una supervivencia libre de evento de hasta 95% empleando 4 cursos con el régimen BFM 90/95	
E	<p>Para estadios avanzados se requieren regímenes más intensos de quimioterapia, los cuales incluyan tratamiento profiláctico para enfermedad en SNC; por lo que muchos grupos cooperativos han evaluado intensificar la dosis de quimioterapia en estos pacientes.</p> <p>Se han empleado regímenes con Vincristina, Prednisona, Ciclofosfamida, Metotrexate y Citarabina a altas dosis con o sin Antracíclicos y Etoposídeos. Con estos regímenes se han alcanzado supervivencias libres de evento de entre 50-90% en pacientes con estadios III-IV.</p> <p>En pacientes con infiltración a SNC se reportan supervivencias de hasta el 70%, por lo que se recomienda que los pacientes con estadios avanzados reciban tratamiento profiláctico para enfermedad en SNC</p>	<p>1- Ensayo Clínico Aleatorizado con alto riesgo de sesgo Cairo, 2007</p> <p>2- Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Reiter A, 1999</p>
R	<p>Pacientes con LB deben ser tratados con Protocolos cortos e intensos de quimioterapia a base de Vincristina, Prednisona, Ciclofosfamida, Metotrexate, Citarabina y Antracíclicos.</p> <p>El tratamiento debe incluir profilaxis para enfermedad en SNC con terapia intratecal en pacientes con estadios avanzados</p> <p>La dosis y tiempo del tratamiento depende del estadio de la enfermedad</p>	<p>D Estudios de Cohorte con alto riesgo de sesgo Woessmann W, 2005</p> <p>D Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Gerard M, 2008</p> <p>D Ensayo Clínico Aleatorizado con alto riesgo de sesgo Cairo, 2007</p> <p>D Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Reiter A, 1999</p>

4.4.2.2 LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	<p>Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG)</p> <p>La mayoría de los niños han sido tratados con protocolos diseñados para Linfoma de Burkitt, alcanzando supervivencias similares.</p>	<p>2- Estudios de Cohorte con alto riesgo de sesgo Woessmann W, 2005</p>

	<p>En pacientes con estadios I y II el POG ha reportado supervivencias de hasta el 90%</p> <p>Los resultados de LMB/FAB o del BFM muestran una supervivencia del 95% en pacientes con estadios I y II con tratamientos a base de Vincristina, Prednisona, Ciclofosfamida y Doxorubicina</p>	<p>2- Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Gerard M, 2008</p>
E	<p>Para pacientes con estadios avanzados la supervivencia es de 85-90%, empleando quimioterapia a base de Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Metotrexate y Doxorubicina.</p> <p>Estos regímenes de tratamiento incluyen de manera empírica tratamiento al sistema nervioso central, sin embargo el riesgo de afección en estos pacientes es menor que en los que presentan Linfoma de Burkitt.</p>	<p>1- Ensayo Clínico Aleatorio con alto riesgo de sesgo Patte C, 2007</p>
R	<p>Pacientes con LDCG deben ser tratados con Protocolos cortos e intensos de quimioterapia a base de Vincristina, Prednisona, Ciclofosfamida, Metotrexate, Citarabina y Antracíclicos.</p> <p>Los pacientes con estadios I y II deberán recibir TIT si el primario se localiza en región de cabeza y cuello y todos los pacientes con estadios III y IV deberán recibir tratamiento profiláctico para enfermedad en SNC</p> <p>La dosis y tiempo del tratamiento depende del estadio de la enfermedad</p>	<p>D Estudios de Cohorte con alto riesgo de sesgo Woessmann W, 2005</p> <p>D Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Gerard M, 2008</p> <p>D Ensayo Clínico Aleatorio con alto riesgo de sesgo Patte C, 2007</p>

4.4.2.3 LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	<p>Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG)</p> <p>Los tratamientos en pacientes con LACG no han sido uniformes, se han reportado supervivencias de hasta del 90% en pacientes con estadios I y II que reciben tratamiento a base de 3 ciclos de Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida y Prednisona</p>	<p>1- Ensayo Clínico Aleatorizado con alto riesgo de sesgo Link MP, 1997</p>
E	<p>Para pacientes con estadios avanzados III y IV se han empleado tratamientos a base de 6 ciclos de quimioterapia con altas dosis de Metotrexate, Dexametasona, Ifosfamida, Ciclofosfamida, Etoposido, Citarabina, Doxorubicina y Terapia Intratecal alcanzando una supervivencia libre de evento de hasta 75%</p>	<p>2- Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Seidemann, 2001</p> <p>1-</p>

	Otros regímenes han empleado Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona, 6-Mercaptopurina y Metotrexate reportando supervivencias libres de evento de 71.8%	Ensayo Clínico con alto riesgo de sesgo Laver JH, 2005
R	Los pacientes con LACG deben recibir tratamiento a base de quimioterapia. La dosis y el tiempo de tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad	D Ensayo Clínico Aleatorizado con alto riesgo de sesgo Link MP, 1997 D Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Seidemann, 2001 D Ensayo Clínico con alto riesgo de sesgo Laver JH, 2005

4.4.2.4 LINFOMA LINFOBLÁSTICO

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
E	Linfoma Linfoblástico El empleo de protocolos intensos de mayor duración en cuanto a tiempos (hasta 24 meses) diseñados para el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica de estirpe B o T han probado ser útiles para pacientes con LL aun en estadios tempranos. El Children Oncology Group ha alcanzado supervivencias libres de evento de hasta 84% para pacientes con estadios localizados I y II empleado Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona	1- Ensayo Clínico Aleatorizado con alto riesgo de sesgo Link MP, 1997
E	Para pacientes con estadios avanzado III y IV el régimen de tratamiento debe incluir una inducción con al menos cuatro drogas, consolidación con Metotrexate a altas dosis, tratamiento pre sintomático a SNC y mantenimiento como lo sugiere el grupo BFM, quienes han alcanzado supervivencias de hasta 82% en estos estadios	2- Estudios de Cohorte con alto riesgo de sesgo Reiter 2000
R	Los pacientes deben recibir tratamientos intensos similares a los empleados para Leucemia Aguda B o T, las dosis y medicamentos empleados dependerán de la estirpe celular de linfoma así como del estadio en el que se encuentre la enfermedad.	D Ensayo Clínico Aleatorizado con alto riesgo de sesgo Link MP, 1997

	Los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con terapia intratecal para enfermedad en SNC.	<p>D Estudios de Cohorte con alto riesgo de sesgo Reiter 2000</p>
--	---	--

4.4.3 RADIOTERAPIA

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>Radioterapia</p> <p>El empleo de radioterapia profiláctica para SNC está en desuso ya que se ha demostrado la misma supervivencia libre de evento para pacientes con Linfoma Linfoblástico estadios III y IV con SNC negativo al diagnóstico tratados con RT más quimioterapia contra aquellos tratados solo con quimioterapia. Por lo que no se recomienda su empleo de manera profiláctica</p>	<p>2- Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Burkhardt B. 2006</p>
	<p>Actualmente el empleo de Radioterapia en paciente con LNH ha quedado limitado solo aquellos con Linfoma Linfoblástico que presenten enfermedad positiva en SNC, se han empleado dosis de 12 Gy para pacientes menores de 2 años y 18 Gy para pacientes mayores.</p> <p>En pacientes con enfermedad testicular solo se administra radioterapia si se demuestra persistencia de la enfermedad por biopsia después de haber recibido tratamiento de inducción con quimioterapia.</p> <p>Otras indicaciones especiales del empleo de radioterapia para algunos pacientes seleccionados con LNH es la presencia de urgencias compresivas a nivel espinal, como acondicionamiento para pacientes con recaída que recibirán trasplante de médula ósea o como tratamiento paliativo.</p>	<p>2- Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Burkhardt B. 2006</p> <p>4 Opinión de Expertos Gibbs 2006</p>
	<p>El tratamiento con Radioterapia a Sistema Nervioso Central no debe ser empleado de manera profiláctica</p> <p>Se puede emplear Radioterapia para pacientes con Linfoma Linfoblástico con enfermedad positiva en SNC así como enfermedad testicular no erradicada con radioterapia</p>	<p>D Estudio de Cohorte con alto riesgo de sesgo Burkhardt B. 2006</p> <p>D Opinión de Expertos Gibbs 2006</p>

4.4.4 TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>El Trasplante de Médula Ósea es una herramienta terapéutica que se emplea en pacientes con LNH con enfermedad refractaria o recurrente.</p> <p>Se han alcanzado las siguientes supervivencia libres de evento a 5 años con trasplante autólogo de médula ósea en pacientes con LNH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDCG 52% - LB 27% - LACG 35% - LL 4% <p>La supervivencia libre de evento a 5 años con trasplante alogénico de médula ósea es la siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDCG 50% - LB 31% - LACG 46% - LL 40% <p>Las supervivencias libres de eventos han sido similares para LDCG, LB y LACG con los dos tipos de trasplante, solo en LL el trasplante alogénico ha mostrado superioridad contra el autólogo</p>	<p>2- Estudio de casos y controles con alto riesgo de sesgo Gross TG, 2010</p>
	<p>El trasplante de médula ósea es una herramienta útil en pacientes con LNH refractario o recurrente.</p>	<p>D Estudio de casos y controles con alto riesgo de sesgo Gross TG, 2010</p>

5. EFECTOS TARDÍOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO

	Evidencia/Recomendación	Nivel/Grado
	<p>Los supervivientes están en mayor riesgo de desarrollar efectos adversos en distintos grados, incluyendo muerte temprana, segundas neoplasias, disfunción de órganos (ej., cardíaca,</p>	<p>2- Estudio de Casos y</p>

	<p>gonadal) disminución del crecimiento y desarrollo, disminución de la fertilidad, función intelectual deteriorada, dificultades en la obtención de empleos y seguros de atención médica y calidad de vida globalmente reducida.</p> <p>En lo referente a efectos cardiacos se encontró que pacientes que recibieron dosis mayores a 200 mg/m² tienen un 27% de presentar alteraciones cardiacas.</p>	<p>Controles con Alto Riesgo de Sesgo Limat S, 2003</p>
E	<p>El riesgo para obesidad fue mayor entre las mujeres diagnosticadas antes de los 4 años de edad y tratadas con dosis de radiación de 20 Gy (RR 3.81; IC 95%, 2.34-5.99; PO.001)</p>	<p>2+ Cohorte con Bajo Riesgo de Sesgo Robison, 2006</p>
E	<p>La tasa de incidencia estandarizada para segundas neoplasias es de 6.38 (IC 95%, 5.69-7.13) principalmente para tumores óseos y cáncer de mama.</p> <p>Un riesgo 10 veces mayor fue también observado para cánceres subsecuentes de sistema nervioso central y tiroides.</p> <p>Los factores de riesgo independientes para segundas neoplasias (ajustado para exposición a la radiación) incluye al género femenino, cáncer diagnosticado en edades tempranas, diagnóstico original de linfoma de Hodgkin o sarcoma de tejidos blandos y exposición a agentes alquilantes.</p>	<p>2+ Cohorte con Bajo Riesgo de Sesgo Robison, 2006</p>
E	<p>La presencia de déficit intelectual es visto en los niños con leucemia aguda, Linfoma no Hodgkin o tumores de SNC que recibieron radiación craneal y/o quimioterapia intratecal por lo que es recomendable dar una información completa y adecuada a los pacientes que recibieron alguna de estas modalidades.</p>	<p>2+ Cohorte con Bajo Riesgo de Sesgo Robison, 2006</p>
R	<p>Es importante que todos los profesionales al cuidado de la salud reconozcan este riesgo de efectos tardíos secundarios al tratamiento que pueden desarrollar los pacientes supervivientes de LNH para recibir tratamiento de manera temprana</p>	<p>D Opinión de Expertos Robison, 2006</p>

5. GRADACIÓN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES (NICE)

Cuadro 1. Niveles de evidencia de estudios de intervención National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

TIPO DE ESTUDIO	PUNTUACIÓN
-Metanálisis de gran calidad -Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o -Ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.	1++
-Metanálisis de gran calidad -Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o -Ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos	1+
-Metanálisis de gran calidad -Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o -Ensayos clínicos aleatorizados con riesgo alto de sesgos.	1-
-Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o de casos- controles, o -Estudios de cohorte o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.	2++
-Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.	2+
-Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.	2-
-Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos	3
-Opinión de expertos	4

Cuadro 2. Estudios de intervención. Clasificación de las recomendaciones

ESTUDIO	PUNTUACIÓN
---------	------------

<p>-Al menos un metanálisis, o un ensayo clínico aleatorio categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población diana, o -Una revisión sistemática o un ensayo clínico aleatorio o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados -Evidencia a partir de una apreciación de NICE.</p>	<p>A</p>
<p>-Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++ que sean directamente aplicables a la población objeto y demuestren globalmente consistencias de los resultados, o -Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+</p>	<p>B</p>
<p>-Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o -Extrapolación de estudios calificados como 2++</p>	<p>C</p>
<p>-Evidencia nivel 3 o 4, o -Extrapolación de estudios calificados como 2+, o -Consenso formal</p>	<p>D</p>
<p>-Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía.</p>	<p>D (BPP)</p>
<p>-Recomendaciones a partir del manual para procedimientos de intervención de NICE.</p>	<p>IP</p>

6. ANEXOS

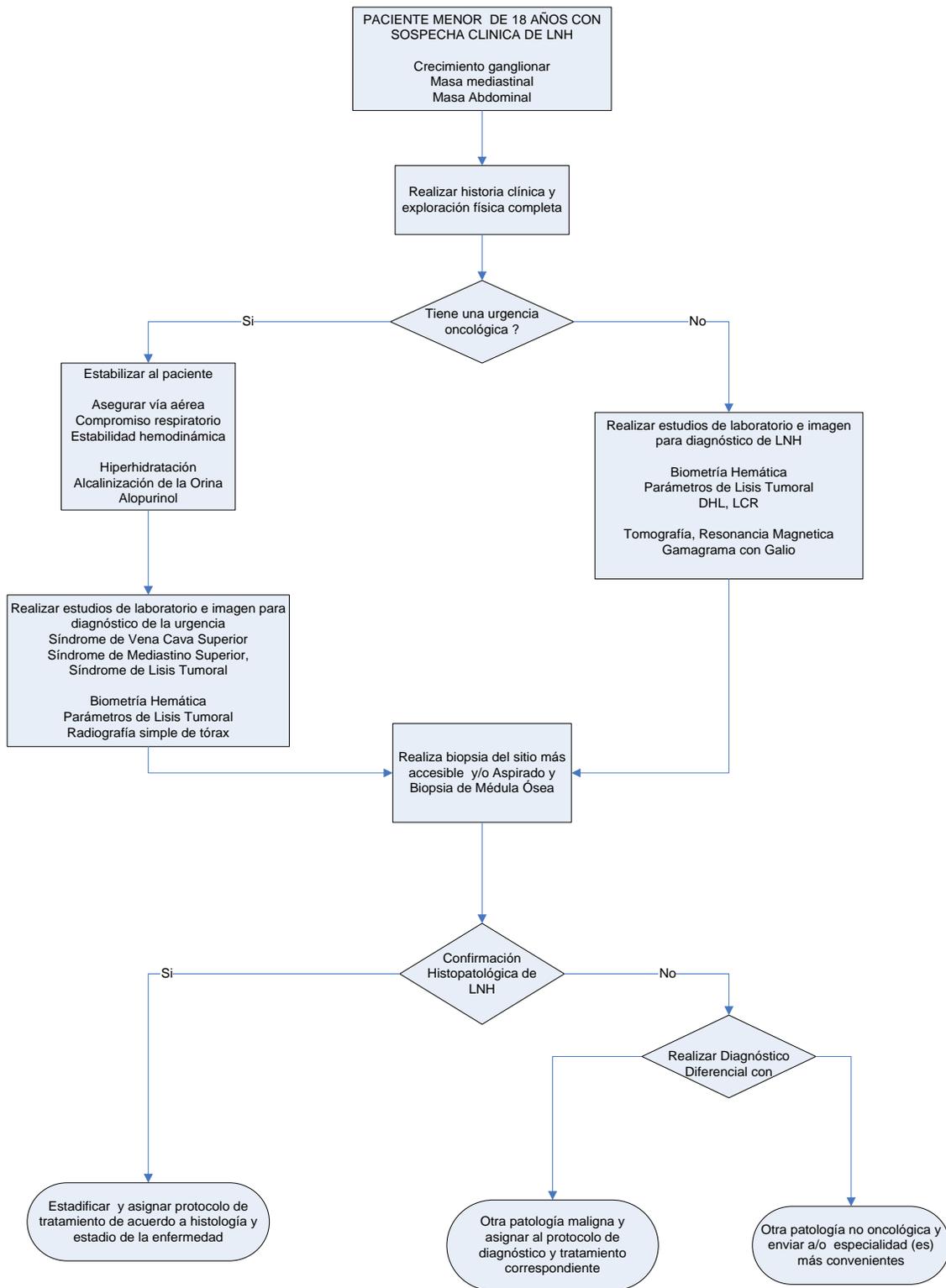
Cuadro 3. Clasificación Organización Mundial de la Salud 2008 para los principales Subtipos de Linfoma No Hodgkin

Subtipo	Frecuencia
Precusores de Neoplasias Linfoides	
Linfoma Linfoblástico de células T	15-20 %
Linfoma Linfoblástico de células B	3%
Neoplasias de Células B Maduras	
Linfoma de Burkitt	35-40%
Linfoma Difuso de células B	15-20%
Linfoma Primario de Mediastino B	1-2%
Linfoma Pediátrico Folicular	Raro
Linfoma Pediátrico Nodal de la Zona Marginal	Raro
Neoplasias de Células T Maduras	
Linfoma de Células Grandes Anaplásico, ALK positivo	15-20%
Linfoma de Células T periférico	Raro

Cuadro 4. Estadificación Sistema de San Judas

Estadio	Descripción
I	Tumor localizado único (extranodal) o un área ganglionar única con excepción de tórax y abdomen.
II	Tumor localizado único extranodal con involucro ganglionar regional. Dos o más aéreas ganglionares de un solo lado del diafragma. Dos tumores únicos (extranodal) con o sin afección ganglionar regional, del mismo lado del diafragma.
III	Dos tumores (extranodales) de ambos lados del diafragma. Dos o más áreas nodales por arriba y por abajo del diafragma. Enfermedad primaria abdominal extensa. Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura o timo). Todos los tumores epidurales o paraespinales.
IV	Cualquiera de los anteriores con involucro de sistema nervioso central o médula ósea.

Diagnóstico de Linfoma no Hodgkin



7. GLOSARIO

1. **Alcalinización urinaria:** Mantener un pH urinario entre 7.5 y 8.
2. **Análisis Inmunofenotípico.**-Es el estudio de marcadores genéticos y hacen referencia a los CD (cluster differentiation) o grupos de diferenciación
3. **Anaplasia.**- Cambio en la estructura celular caracterizado por la pérdida de diferenciación y la vuelta a una forma más primitiva. El grado de anaplasia determina el grado de malignidad de un tumor.
4. **Anillo de Waldeyer:** Estructura constituida por las amígdalas palatina, faríngea y lingual que rodea la faringe.
5. **Aspirado de médula ósea.**- Procedimiento en el que se extraen células del interior de un hueso, para estudiar su morfología y contenido celular
6. **Biopsia de Médula Ósea.**- Procedimiento en el cual se extrae tejido sólido (hueso) para estudiar el contenido celular de la médula ósea
7. **Citogenética:** Estudia la estructura, función y comportamiento de los cromosomas. Incluye análisis de Bandeo G en cromosomas, otras técnicas de bandeo citogenético, y también la citogenética molecular del tipo de hibridación por fluorescencia in situ (FISH) e hibridación por genómica comparativa (CGH).
8. **Citorreducción.**- Disminución del volumen tumoral el cual puede realizarse con diferentes intervenciones (quimioterapia, radioterapia o cirugía)
9. **Derrame pleural.**- Es una acumulación patológica de líquido en el espacio pleural.
10. **Extranodal.**- Es el término usado cuando un linfoma se origina en un sitio diferente a una región linfática.
11. **Gamagrafía.**- Técnica diagnóstica que se basa en la introducción de isótopos radiactivos en el paciente, y se estudia su distribución por un aparato denominado contador a centelleo. La gamagrafía permite de indagar la densidad y la forma de los órganos y, de evidenciar la eventual presencia de formaciones tumorales.
12. **Hiperfosfatemia.**- Elevación de los niveles séricos de Fosforo mayores a 5mg/dl
13. **Hiperkalemia.**- Elevación de los niveles séricos de potasio mayor de 5 mEq/L
14. **Hiperuricemia.**- Elevación de los niveles de ácido úrico sérico mayor a 6mg/dl
15. **Hipocalcemia.**- Disminución de los niveles séricos de calcio menor a 9mg/dl
16. **Inmunodeficiencia Adquirida.**- Alteración en la función del sistema inmunitario que se presenta secundaria a infecciones virales o fármacos
17. **Inmunodeficiencia Congénita.**- Alteración en la función del sistema inmunitario que se presenta en un individuo desde el nacimiento
18. **Inmunohistoquímica.**- Es un procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico, correctamente fijada e incluida en parafina.
19. **Síndrome de Lisis Tumoral.**- Alteraciones metabólicas (hipocalcemia, hiperuricemia, hiperkalemia e hiperfosfatemia) que se presentan por la destrucción rápida y masiva de células tumorales y que puede llevar a falla renal.
20. **Síndrome de Vena Cava Superior.**- Es un conjunto de síntomas causados por el deterioro del flujo sanguíneo a través de la vena cava superior a la aurícula derecha. Los síntomas que

hacen sospechar de este síndrome son la disnea, tos, e inflamación de la cara, cuello, tronco superior y extremidades.

21. **Supervivencia.**- Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte
22. **Terapia Intratecal .**- Aplicación de quimioterapia en el espacio intrarraquídeo para tener una acción a nivel de sistema Nervioso Central
23. **Trasplante alogénico.**- Tipo de trasplante en el cual se dan dosis altas de quimioterapia y se rescata con las células madres de otra persona o células de cordón que son compatibles alogénicamente.
24. **Trasplante autólogo.**- Tipo de trasplante en el cual se dan dosis altas de quimioterapia y se rescata con las células madres del paciente
25. **Virus de Epstein Barr.**- Es un virus linfotrópico que pertenece a la familia de los Herpes Virus

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor Lysis Syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention and management. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: S1-S13.
2. Barrington SF, Begent J, Lynch T, Schleyer P et al. Guidelines for the use of PET-CT in Children. *Nuci Med Commun.* 2008;29:418-24
3. Brankov O, Dumanov K, Stoilov S, et al. Non-Hodgkin's primary intestinal lymphoma- a cause of acute abdominal manifestation in children. *Khirurgia(Sofia).* 2007;4: 10-3. Bulgarian.
4. Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma. Results of a randomized trial of the EICNHL group. *J Clin Oncol* 2009;27:897-903
5. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al. Impact of cranial Radiotherapy on Central Nervous System Prophylaxis in Children and Adolescents with Central Nervous System-Negative Stage III or IV Lymphoblastic Lymphoma. *J Clin Oncol* 24;491-499
6. Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, et al. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2000; 89: 2315-2321.
7. Bunin GR. Nongenetic causes of childhood cancers: evidence from international variation, time trends, and risk factor studies. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2004; 199:91-103.
8. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin Lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. 2007;109:2736-2743
9. Compton CC, Harrus NL, Ross DW et al. Protocol for the Examination of Specimens from patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123:68-74
10. Cooney MA, Daniels JL, Ross JA, et al. Household Pesticides and the Risk of Wilms Tumor. *Environ Health perspect.* 2007 ; 115 :134-137
11. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin Lymphoma. *Acta Oncologica.* 2006 ;45 :258-271
12. Engels EA. Infectious Agents as Causes of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers.* 2007;16 :401-404
13. Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non hodgkin Lymphoma: Results of the FAB/LMB 96 International Study. *Br J Haematol .* 2008;141 :840-847
14. Gibbs IC, Tuamokumo N, Yock TI, et al. Role of Radiation Therapy in Pediatric Cancer. *Hematol Oncol Clin N AM* 2006 ;20 :455-470
15. Gross TG, Hale GA, Camitta BM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin Lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 ;16 :223-230
16. Grulich AE, Vajdicv CM, Cozen W. Altered Immunity as a Risk Factor for Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 ;16 :405-408

17. Jurewicz, J, Hanke W. Exposure to pesticides and childhood cancer risk: has there been any progress in epidemiology studies? *Int J Occup Med Environ Health*. 2006.;19: 152-69.
18. Laver JH, Kravaka JM, Hutchison RE, et al. Advanced-Stage Large Cell Lymphoma in Children and Adolescents: results of a Randomized Trial Incorporating Intermediate-dose Methotrexate and High Dose Cytarabine in the Maintenance Phase of the APO Regimen: A pediatric Oncology Group Phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:541-547
19. Link MP, Shuster JJ, Donalson SS, et al. Treatment of children and young adult with early stage non Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1997;337:1259-1266
20. Limat S, Denesnay K, Voillat L, et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non Hodgkin Lymphoma. *Ann of Oncology* 2003; 14:277-281
21. Mann G, Attarbaschi A, Burkhardt B. et al. Clinical characteristic and treatment outcome of infants whit non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2007; 139: 443-9.
22. Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B cell Non Hodgkin Lymphoma in children and adolescents: It is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007;109:2773-2780
23. Pollock BH, Kudson Jr, AG. Preventing Cancer in Adulthood: Advice for the Pediatrician. Pizzo PS, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Fifth Edition, Lippincott Williams and Wilkins Ed. 2006: 1617-1628
24. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved Treatment Results in Childhood B-Cell Neoplasms with Tailores Intensification of Therapy: a Report of the Berlin-frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. 1999;94:3294-3306
25. Reiter A,, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event free survival for children with T cell Lymphoblastic Lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000;95:416-421
26. Rivera Luna R. El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista. México. Editores de Textos Mexicanos. 2007.pp 1-20.
27. Robison LL, Green DM, Hudson M, et al. Long-Term Outcomes of Adult Survivors of Childhood Cancer. Results from the Childhood Cancer Survivors Study. *Cancer*. 2005;104:2557-2564.
28. Seidemann K, Henze G, Beck JD, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndrome (AT and NBS): Experience from the BFM trials. *Ann Oncol*. 2000;11:S141-S145
29. Stiller C A. *Oncogene*. 2004; 23:6429-6444.
30. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr Virus and the Origins of Associated Lymphomas. *N Engl J Med*. 2004;350:1328:1337
31. Toma P, Granata C, Rossi A, et al . Multimodality Imaging of Hodgkin disease and Non-Hodgkin Lymphoma in Children. *RadioGraphics*;2007; 27:1335-1354
32. Woessmann W, Seideman K, Mann G et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasm: a report of the BFM Group Study NHL-BFM 95. *Blood* 2005; 105:948-958
33. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. Non- Hodgkin's Lymphomas Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN*. 2010; 8:288-

9. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad y de la Dirección General de Coordinación de los Hospitales Federales de Referencia, las gestiones realizadas para que el personal adscrito al Instituto Nacional de Pediatría que desarrolló la presente Guía; asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Así mismo se agradece al personal de Médicos Residentes del Instituto Nacional de Pediatría y al Centro de Información y Documentación Científica del Instituto Nacional de Pediatría su participación y el apoyo brindado para el desarrollo de la presente guía de práctica clínica.

10. COMITÉ ACADÉMICO

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

M. en A. María Luisa González Rétiz	Directora general
Dr. Luis Agüero y Reyes	Director de Integración de GPC
Dra. Selene Martínez Aldana	Subdirectora de GPC
Dr. Pedro Nieves Hernández	Subdirector de Gestión de GPC
Dra. Berenice Figueroa Cruz	Depto. de Validación y Normatividad de GPC
Dra. Maricela Sánchez Zúñiga	Depto. de Apoyo Científico para GPC
Lic. Juan Ulises San Miguel Medina	Depto. de Coord. de Centros de Desarrollo de GPC
Dr. Eric Romero Arredondo	Coordinador de guías de cirugía
Dr. Jesús Ojino Sosa García	Coordinador de guías de medicina interna
Dr. Arturo Ramírez Rivera	Coordinador de guías de pediatría
Dra. Jovita Lorraine Cárdenas Hernández	Coordinadora de guías de gineco-obstetricia
Dra. Sarahí Cruz Cortes	Coordinadora de guías de cirugía pediátrica
Lic. José Alejandro Martínez Ochoa	Investigación Documental
Dra. Gilda Morales Peña	Coord. de Información
Lic. Antonio Eduardo Arroyo Villasana	Revisión Editorial

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de división
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa del área de Desarrollo de GPC
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo Jesús Castaño	Jefe de área
Dra. Ma. Del Rocío Rábago Rodríguez	Jefe de área
Dra. Rita Díaz Ramos	Jefe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinador de programas médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de programas médicos
Dra. María Aidé Sandoval Mex	Coordinador de programas médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinador de programas médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de programas médicos
Dra. Virginia Cortés Casimiro	Coordinador de programas médicos
Dra. Ma. Antonia Basa Vilvazo	Coordinador de programas médicos
Dr. José Humberto Medina Chávez	Coordinador de programas médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de programas de enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista coordinador

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado

Secretaría de la Defensa Nacional

Secretaría de Marina

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia

Dirección de Rehabilitación

Lic. Guadalupe Fernández Vega Albafull	Directora general de Rehabilitación y Asistencia Social
Dra. Martha Griselda del Valle Cabrera	Directora de Rehabilitación
Lic. Amalia Leticia Méndez Lemus	Subdirectora de Unidades Operativas en los Estados
Dra. Virginia Rico Martínez	Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Dra. Ana María Montiel Hernández	Directora del CNMAIC RIE "Gaby Brimmer"
Dra. María del Carmen Díaz Peralta	Directora del CNMAIC RIL "Iztapalapa"
Dra. Ivonne Franck Rodríguez	Médico especialista en rehabilitación
Dr. Enrique Eduardo Ortiz Ortega	Médico especialista en rehabilitación

DIF Asistencia Social

Dra. Ruth Díaz González	Médico supervisor
Dr. Ranulfo Jesús Ramos Beltrán	Pediatra e infectólogo
Dra. María Guadalupe Juárez Hernández	Geriatra

Petróleos Mexicanos

11. DIRECTORIO

Directorio sectorial

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos

Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh

Director General

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los
Trabajadores del Estado / ISSSTE**

Lic. Jesús Villalobos López

Director General

**Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia /
DIF**

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín

Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel

Director General

Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván

Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio del centro desarrollador

<Institucion>

<Título, nombre>

<Cargo institucional>

12. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Presidenta
M en A María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC	Secretario Técnico
Dr. Mauricio Hernández Avila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Romeo Rodríguez Suárez Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Pedro Rizo Ríos Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	Titular
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Rafael Ángel Delgado Nieto Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Gabriel Ricardo Manuell Lee Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Guadalupe Fernandez Vega AlbaFull Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Rafael A. L. Santana Mondragón Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
Dr. James Gómez Montes Director General de los Servicios de Salud y Director General del Instituto de Salud en el Estado de Chiapas	Titular 2011-2012
Dr. José Armando Ahued Ortega Secretario de Salud del Gobierno del Distrito Federal	Titular 2011-2012
Dr. José Jesús Bernardo Campillo García Secretario de Salud Pública y Presidente Ejecutivo de los Servicios de Salud en el Estado de Sonora	Titular 2011-2012
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dra. Mercedes Juan López Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	Asesor Permanente
Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	Asesor Permanente
Dr. Francisco Bañuelos Téllez Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Sigrido Rangel Fraustro Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	Asesor Permanente