



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL MEDIANTE  
EL USO DE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL VERSUS  
QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE LÍNFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR:**

**EDGAR NICOLÁS LÓPEZ GALLARDO**

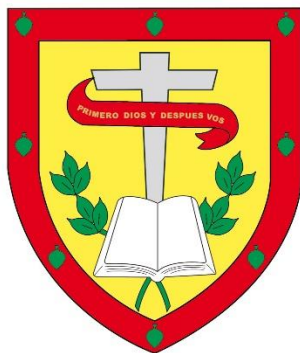
**EDUARDO XAVIER IDROVO IDROVO**

**DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL MEDIANTE  
EL USO DE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL VERSUS  
QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE LÍNFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR:**

**EDGAR NICOLÁS LÓPEZ GALLARDO**

**EDUARDO XAVIER IDROVO IDROVO**

**DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Edgar Nicolás López Gallardo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0150182350 y Eduardo Xavier Idrovo Idrovo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0923690234. Declaramos ser los autores de la obra: "PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL MEDIANTE EL USO DE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL VS QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B", sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 04 de marzo de 2024

F:   
 Edgar Nicolás López Gallardo  
 C.I. 0150182350

F:   
 Eduardo Xavier Idrovo Idrovo  
 C.I. 0923690234

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL MEDIANTE EL USO DE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL VS QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B" realizado por EDGAR NICOLÁS LÓPEZ GALLARDO con documento de identidad No. 0150182350 y EDUARDO XAVIER IDROVO IDROVO con documento de identidad No. 0923690234, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 04 de marzo de 2024

F:   
Dra. Adriana Karola Puente Mosquera  
DIRECTOR / TUTOR

## **DEDICATORIA**

### **Edgar Nicolás López Gallardo**

Recordar es un método que he empleado desde pequeño para poder aprender siempre de los errores y aciertos que he tenido, está claro que más errores que aciertos. Siempre tratar de ser el mejor, ha formado siempre parte de mi modo de hacer las cosas y no dejar de luchar por mis anhelos, tratando de no dejar daño a los demás en el camino que voy construyendo. Todo esto y más lo aprendí de ti “hermano menor” y este trabajo va para ti, mi mejor amigo José Pablo Zúñiga Cano, que alguna vez soñamos con levantar el título juntos y encontrarnos de viejos con nuestras familias, vivir una vida plena y larga, pero aún más importante vivirla juntos. Sin embargo, es la vida misma la que nos separó antes de lo esperado y buscaste otro camino lamentablemente separado del mío. Continuaré sin descanso para cumplir nuestras promesas y cuando sea el momento tendré toda una vida por contarte amigo, gracias por todo.

### **Eduardo Xavier Idrovo Idrovo**

Cuando miro hacia atrás a ese niño alegre siempre trabajando muy duro en la escuela y tratando de encajar, yo solo sonrío porque sé que incluso hoy en día yo trabajo muy duro por todo lo que tengo. En este punto de mi vida que quería reflexionar sobre lo afortunado que soy realmente, tengo una familia increíble, salud estable y amigos incomparables, aunque esta dedicatoria me quede corta para expresar todo lo que siento por ustedes y me tome años hacerlo lo haría. Primeramente este trabajo de titulación está dedicado hacia mis padres que con su amor, ternura, esfuerzo me han sabido guiar por el camino el bien para que me forme como un hombre derecho y que en esta vida todo es posible con esfuerzo, ustedes me han enseñado que las cosas buenas no vienen para los que esperan sino que dichas cosas vienen para aquellas personas que todos los días trabajan duro y sin

descanso, se dirigen hacia sus metas, como un propósito y deseo que nadie puede impedir, yo no llegaría a donde estoy sin esta ética de trabajo. Quiero dedicar esta tesis a mi hermana, que sin ella no sabría dónde estaría, Paula eres mi farol en este camino sombrío llamado vida, y por último y no menos importantes a mis 2 mejores amigos de toda la vida, futuros arquitectos que, sin su ayuda en mis momentos más difíciles de la carrera, me ha sabido apoyar y estar ahí para mí, siempre podrán contar conmigo para lo que ustedes quieran y espero podamos seguir compartiendo momentos y seguir formándonos como profesionales.

## **AGRADECIMIENTO**

### **Edgar Nicolás López Gallardo**

Ha sido un camino largo, que aún no culmina, pero es un paso más para cumplir el sueño que he venido formando desde hace mucho tiempo. Con estas palabras quiero expresar mi total gratitud hacia las personas que considero indispensables, para que mi persona no haya desistido de seguir adelante. En primer lugar, están mis padres y hermano, a mi amada madre, la cual fue siempre mi primer amor que puede alcahuetearme todo y los errores no serán razón para que deje de apoyarme en todo momento, continuando con mi querido padre que a pesar de haberme portado mal supo cuidarme bien, además de formar y encaminar a un buen hombre que nunca se rendirá ante los problemas que solo él sabe cómo nos han golpeado y a mi respetado hermano, que cuidó de mi infancia y veló por mi bienestar hasta el día de hoy. En segundo lugar, al otro partícipe y autor de esta investigación, Eduardo Xavier Idrovo Idrovo, el cual durante 5 años se convirtió en mi amigo fiel, que supo darme el aguante necesario que no muchos pudieron, un hombre al que es seguro que confiaría mi vida y la de mis seres queridos. Quiero agradecer también a mis dos sobrinos que me recordaron la ternura y la felicidad con base en la inocencia,

la cual alguna vez tuve y que espero que esta profesión me la devuelva con el tiempo. No puedo dejar de lado a mis dos tutores de tesis, Dr. Fabricio Guerrero y la Dra. Adriana Puente, que formaron parte de este proyecto de investigación y que fueron el pilar para realizar un trabajo de calidad. Por último, gracias uno de los pilares del “Tridente”, mi hermano Carlos, por haber construido una amistad genuina que perdurará toda la vida, que no quebranta y no se derrumba a pesar de los pesares.

### **Eduardo Xavier Idrovo Idrovo**

Quiero agradecer en primer lugar a Dios que ha sido mi camino y luz en este sendero de la medicina, me ha bendecido de todas formas para poder estudiar lo que más me gusta y lo que quiero hacer el resto de mi vida, de igual forma quiero agradecer a mis padres que con su gran dedicación y esfuerzo han logrado que yo me mantenga estudiando y sobre todo que me han heredado sus valores morales, también quiero agradecer al Dr. Fabricio Byron Guerrero Ortiz por su valiosa contribución al avance del estudio. Aprecio al doctor por su colaboración en la elaboración de la metodología y por dedicar su tiempo a examinar detenidamente el trabajo. Las observaciones para mejorar, las sugerencias de bibliografía, las entrevistas y las numerosas conversaciones para analizar conceptos, propuestas y análisis son elementos fundamentales en la elaboración de estas páginas. Esta investigación no alcanzaría su calidad actual sin las valiosas recomendaciones del Dr. Guerrero Ortiz. De la misma manera quiero expresar mi profundo agradecimiento a la Dra. Karola Adriana Puente Mosquera. Su experiencia, comprensión y paciencia contribuyeron en el complejo y gratificante camino de la investigación. Por último, quiero agradecer a mi compañero de tesis Nicolás López, tantas horas de estudio, innumerables horas sin dormir, las veces que no entendíamos cosas y teníamos que investigar, sobrevivir entre exámenes, durante 5 años vivimos tantas cosas, apoyándonos mutuamente y más que un colega te has convertido en un buen amigo, gracias.

## RESUMEN

**Introducción:** El Linfoma Difuso de Células B se clasifica como una variante de los linfomas No Hodgkin, el cual es expresado como una neoplasia maligna linfoproliferativa que surge de la expansión clonal de células b. Esta patología se caracteriza por una evolución muy agresiva, llegando a comprometer el sistema nervioso central. La quimioprofilaxis intratecal se va utilizando con mayor frecuencia. Sin embargo, dicho método se pone en duda al compararlo con una profilaxis sistémica, ya que siendo el parénquima cerebral la localización más común de recaída y exacerbación, se trata de valorar que técnica tiene mejor penetración y eficacia a este nivel. **Objetivo:** Determinar el beneficio de la profilaxis del sistema nervioso central mediante la aplicación de quimioterapia intratecal vs quimioterapia sistémica en pacientes con Linfoma de Células B.

**Métodos:** Se llevó a cabo la recopilación de información mediante la búsqueda en las bases de datos Biblioteca Nacional de Medicina, Web of Science y Scopus, con el objetivo de localizar investigaciones clínicas vinculadas a la progresión de los casos. Se aplicó un conjunto específico de términos de búsqueda: “Lymphoma, B-Cell AND Drug Therapy AND Central Nervous System”.

**Resultados:** Se han encontrado 16 estudios de tratamientos quimio profilácticos. Hasta el momento, no se ha consolidado la quimioterapia intratecal como la opción terapéutica preferida. Con esta revisión sistemática, aportamos al diseño de futuros estudios de investigación. **Conclusiones:** Investigaciones indican que la efectividad en la prevención de recaídas en el sistema nervioso central es mayor con la combinación de quimioterapia sistémica y metotrexato de alta dosis, aunque algunos estudios no evidencian diferencias significativas. Se resalta la importancia de realizar más investigaciones para identificar la estrategia de profilaxis más eficaz en estos pacientes.

**Palabras clave:** Hematología, Linfoma de Células B, Oncología Médica, Quimioterapia, Sistema Nervioso Central

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Diffuse B-cell lymphoma is classified as a variant of non-Hodgkin's lymphomas, expressed as a lymphoproliferative malignant neoplasm arising from the clonal expansion of B-cells. This pathology is characterized by aggressive evolution, compromising the central nervous system. Intrathecal chemoprophylaxis is increasingly used. However, this method is questioned when compared with systemic prophylaxis since the brain parenchyma is the most common site of relapse and exacerbation. This study evaluates which technique has better penetration and efficacy at this level.

**Objective:** To determine the benefit of central nervous system prophylaxis by applying intrathecal chemotherapy vs. systemic chemotherapy in patients with B-cell lymphoma.

**Methods:** Information was collected by searching the National Library of Medicine, Web of Science, and Scopus databases to locate clinical research linked to the evolution of the cases. A specific group of search terms was applied: "Lymphoma, B-cell AND Drug Therapy, AND Central Nervous System."

**Results:** Sixteen studies of chemoprophylactic treatment were found. At present, intrathecal chemotherapy has not been established as the preferred therapeutic option. This systematic review contributes to the design of future research studies.

**Conclusions:** Research indicates that the efficacy in preventing central nervous system relapses is more significant with systemic chemotherapy and high-dose methotrexate, although some studies show no significant differences. The importance of further research to identify the most effective prophylaxis strategy in these patients is highlighted.

**Keywords:** Hematology, B-cell lymphoma, Medical Oncology, Chemotherapy, Central Nervous System

**ÍNDICE**

1. RESUMEN.....	Pág. 8-10
2. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 12-13
3. METODOLOGÍA.....	Pág. 14-15
4. RESULTADOS.....	Pág. 15-25
5. DISCUSIÓN.....	Pág. 26-27
6. CONCLUSIONES.....	Pág. 28
7. REFERENCIAS.....	Pág. 28-33
8. GLOSARIO.....	Pág. 34

## INTRODUCCIÓN

El Linfoma B constituye una variante de linfoma no Hodgkin que tiene su origen en las células B del sistema linfático (1). Este sistema, integrante del sistema inmunológico corporal, incluye elementos como los nódulos linfáticos, el bazo, las amígdalas y la médula ósea (2). En el caso del Linfoma Difuso de células B, se caracteriza por el crecimiento y la proliferación inusual de las células B, lo que conduce a la formación de tumores en ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides (3). Los linfomas B pueden ser subclasificados en distintos tipos, cada uno con sus propias características particulares. Algunos ejemplos de estos subtipos abarcan el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma folicular y el linfoma de células del manto, entre otros (4,5).

En cuanto a la epidemiología del linfoma B, en naciones desarrolladas como los Estados Unidos, el linfoma B constituye el 30% de todos los Linfomas No Hodgkin en el país, en contraste, en Europa y Asia, esta cifra es tres veces menor en comparación con la estadística estadounidense (6,7). La incidencia de esta patología es de particular relevancia, dado que esta enfermedad está experimentando un rápido aumento en la población actual y está estrechamente relacionada con la edad, con tasas que oscilan desde 0,3 por cada 100.000 habitantes al año en individuos de 35-39 años, hasta 26,6 por cada 100.000 habitantes al año en personas de 80-84 años (8). Aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados con esta afección son hombres mayores de 60 años, lo que plantea un desafío terapéutico significativo para los profesionales médicos (6,8).

Dada la seriedad de esta afección y su rápida evolución, que involucra la afectación de varios sistemas del cuerpo, con un enfoque particular en el sistema nervioso central (SNC), en donde a este nivel puede haber afecciones como masas cerebrales o espinales, síntomas de isquemia cerebral, afectación de pares craneales y nervios periféricos, los médicos han sugerido distintas estrategias preventivas para tratar las complicaciones en

esta área (9,10). No obstante, se ha generado una controversia en relación a que enfoque de administración resulta más efectivo para prevenir lesiones en el SNC (10). Por ello, los profesionales médicos proponen dos enfoques terapéuticos alternativos, que involucran tanto la quimioterapia intratecal como la sistémica (11).

La selección de fármacos para la profilaxis del SNC (PSNC) en pacientes con linfoma B puede variar en función del plan de tratamiento y la evaluación individual del paciente (12). No obstante, entre los medicamentos más usuales empleados en la profilaxis del SNC en el linfoma B se encuentran el metotrexato, la citarabina y el rituximab (13). En cuanto a los efectos secundarios y riesgos de los tratamientos usados en la profilaxis del SNC pueden ocasionar cefaleas posteriores a la punción lumbar, náuseas y fatiga (14). También existe la posibilidad de toxicidad asociada a los medicamentos utilizados en la quimioterapia intratecal. Los médicos evalúan detenidamente los posibles beneficios y riesgos antes de optar por la profilaxis (9).

La PSNC en el linfoma B es una estrategia de importancia significativa para disminuir la probabilidad de que la enfermedad se extienda a esta región crucial del cuerpo (1). La elección de realizar la profilaxis y la estrategia específica dependen de la evaluación individual del paciente, el subtipo del linfoma y otros factores (6). Los pacientes deben llevar a cabo un seguimiento regular con sus médicos respecto al plan de tratamiento y los eventuales efectos secundarios (13). El propósito de la revisión sistemática siguiente es identificar los resultados más favorables de la profilaxis del sistema nervioso central, comparando el uso de quimioterapia intratecal con la quimioterapia sistémica en pacientes diagnosticados con Linfoma de Células B.

## MÉTODOLOGÍA

### Materiales y métodos

Este estudio fue realizado mediante una exhaustiva revisión sistemática en las bases de datos de la biblioteca nacional de medicina (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scopus (<http://www.scopus.com/>) y Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>). El objetivo fue identificar investigaciones relacionadas con la profilaxis del sistema nervioso central en el Linfoma Difuso de Células B. El período abarcado fue desde el veinte de marzo hasta el veinte de octubre del año dos mil veintitrés. Se utilizó la ecuación de búsqueda "Lymphoma, B-Cell AND Drug Therapy AND Central Nervous System". La búsqueda se limitó a estudios en inglés, con pacientes diagnosticados con linfoma difuso de células B y con fecha de publicación desde el año dos mil diecinueve hasta la actualidad. Además, se llevó a cabo una exploración manual en publicaciones de hematología clasificadas de Q4 a Q1 mediante la herramienta de búsqueda Scimago Journal & Country Rank. La metodología se ajustó a las directrices Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA), comúnmente empleadas en revisiones sistemáticas. La búsqueda se realizó con un lenguaje preciso, utilizando términos extraídos de los Medical Subject Headings (MeSH) y los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS).

Para el análisis de sesgos se utilizó la herramienta "Study Quality Assessment Tools" for Systematic Reviews del National. Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (15). La cual se basa en el uso de catorce preguntas, basado según el tipo de estudio que aplico en cada artículo según "Quality Assessment of Controlled Intervention Studies". Por lo tanto, cada uno de los artículos seleccionados pasaron a ser evaluados mediante cada una de las preguntas de forma independiente. Basado en el parámetro que mantiene estandarizado SQAT se asignó un puntaje de 10-14 como riesgo bajo, 8-9 riesgo moderado y menor a 8

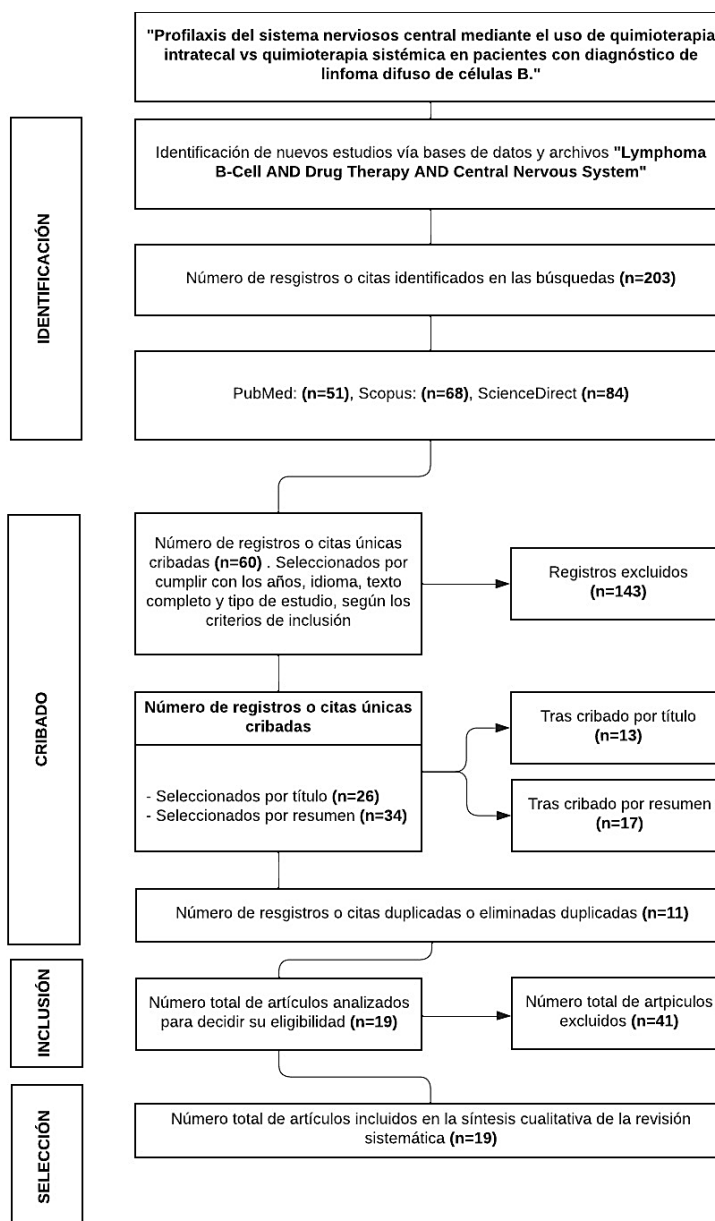
como riesgo alto. Se presentó un nivel de sesgo bajo y moderado en la mayoría de artículos analizados, con un total de 18 artículos respectivamente, a diferencia del nivel de sesgo alto, en el que se encontró tan solo 1 artículo. El análisis de sesgos de los estudios incluidos se expresa en la tabla 1.

Los criterios de inclusión abarcaban revisiones sistemáticas con metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados controlados que examinaran la profilaxis del sistema nervioso central mediante quimioterapia intratecal y sistémica en pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células B. En contraste, los criterios de exclusión englobaban revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, guías de práctica clínica, tesis de grado y estudios realizados en animales.

Luego de la eliminación de los artículos duplicados, la revisión de los títulos y resúmenes, los autores evaluaron de forma independiente el contenido y relevancia de artículos de texto completo (Figura 1).

## **RESULTADOS**

Se realizó una búsqueda sistemática en diversas bases de datos, seguida por un proceso de selección para identificar qué artículos serían incluidos en la revisión sistemática. En el curso de esta selección, se verificó que los artículos fueran publicados en los últimos cinco años, estuvieran disponibles en inglés, contaran con texto completo y cumplieran con los criterios de inclusión previamente establecidos para este tipo de estudio, como se expresa en la Figura 1.



**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA del proceso de búsqueda

La Tabla 1 representa el análisis de sesgos realizado a través de la herramienta "Study Quality Assessment Tools" para Revisiones Sistemáticas del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (15). Cada artículo fue evaluado de manera individual utilizando las preguntas específicas de esta herramienta. Se observó que la mayoría de los artículos analizados exhibieron niveles de sesgo bajos y moderados, contabilizando un total de 18, mientras que únicamente un artículo presentó un nivel de sesgo alto.

**Tabla 1.** Análisis de Sesgo según Quality Assessment Tools

Autor	Diseño del estudio	Nivel de sesgo
Xie J et al. (16) (2021)	Estudio retrospectivo	Bajo
Zhang N et al. (17) (2022)	Estudio retrospectivo	Bajo
Faqah A et al. (18) (2022)	Estudio retrospectivo	Bajo
Lin Z et al. (19) (2021)	Estudio retrospectivo	Moderado
Ho G et al. (20) (2021)	Estudio retrospectivo	Moderado
Schmitt A et al. (21) (2019)	Estudio retrospectivo	Bajo
Cui J et al. (8) (2023)	Estudio retrospectivo	Bajo
Hall K et al. (22) (2019)	Estudio analítico	Alto
Thiéblemont C et al. (23) (2023)	Análisis de LYSa	Moderado
Matthew R et al. (24) (2022)	Estudio retrospectivo	Moderado
Orellana V et al. (25) (2021)	Estudio retrospectivo multicéntrico	Bajo
Bobillo S et al. (26) (2021)	Estudio retrospectivo	Bajo
Kuitunen H et al. (13) (2020)	Estudio retrospectivo	Bajo
Sarid N et al. (27) (2020)	Estudio retrospectivo	Moderado
Leppä S et al. (28) (2020)	Ensayo fase 2	Bajo
Hou K et al. (29) (2020)	Metanálisis dos grupos	Bajo
Ghesquieres H et al. (30) (2019)	Estudio Multicéntrico.	Bajo
Wight J et al. (31) (2019)	Estudio retrospectivo multicéntrico	Bajo
McMillan AK et al. (32) (2020)	Ensayo NCRI de fase 2	Bajo
<b>Rango del análisis de sesgo</b>		
Bajo	10-14	
Moderado	8-9	
Alto	< 8	

**Fuente:** los Autores

Subsiguientemente se seleccionaron por títulos y resumen, se descartaron los artículos duplicados, se eligieron un total de 19 artículos como producto de la ecuación de búsqueda definida en la metodología. Los resultados, detallados en la tabla 2, reflejan la eficacia y los mejores resultados al optar por la combinación de quimioterapia intratecal y sistémica, en lugar de utilizarlas de manera individual, para la PSNC. En la tabla 3, reportan a los artículos que obtuvieron resultados poco concluyentes por la falta de evidencia y datos sólidos para demostrar cuál terapia tiene mejores resultados para evitar recaídas en el SNC. Los resultados de la tabla 4 hacen alusión a los estudios que manifiestan que la PSNC con quimioterapia sistémica es más eficaz y segura que optar por la vía intratecal debido a sus efectos secundarios. En la tabla 5, demostramos los resultados de los artículos que mencionan terapias innovadoras en estudio y que representan una opción terapéutica con resultados favorecedores para prevenir las recaídas del SNC en Linfoma Difuso de células B, esto mediante la aplicación de quimioterapia sistémica con esquemas terapéuticos tradicionales en adición a nuevos fármacos como ibrutinib, citarabina, lenalidomida, etc. En la tabla 6, se establecen datos comparativos medidos en porcentaje para establecer el objetivo general de la investigación donde se encontró que los estudios poco concluyentes representaron el mayor porcentaje (47,36%). Esto se atribuye a la continua investigación dentro de la comunidad médica sobre la intervención profiláctica más efectiva para pacientes diagnosticados con linfoma B. Además, se nota un creciente interés en terapias innovadoras, como el uso combinado de lenalidomida y rituximab, con un 21,05% de aceptación confiable para la PSNC. Es crucial destacar que la combinación de quimioterapia intratecal y/o sistémica no arrojó los resultados más beneficiosos para pacientes con este diagnóstico, resultando tan solo el 10,52% de los estudios analizados. Por otra parte, una terapia basada únicamente en quimioterapia sistémica resultó

moderadamente efectiva, con un 21,05% de aceptación considerable para este tipo de enfoques en pacientes con linfoma B. Por último, en la tabla 7 se detallan los 19 artículos que fueron identificados mediante la búsqueda en la SJR. Entre estos, 15 están clasificados en el cuartil 1, 3 en el cuartil 2 y 1 en el cuartil 4. La información incluye el año de publicación, que abarca desde el dos mil diecinueve hasta el dos mil veintitrés, y el nombre de la revista correspondiente.

**Tabla 2. Principales artículos empleados para el estudio de PSNC en LDCB**

Autores	Diseño	Muestra	Resultados	Conclusiones
Zhang N et al. (17) (2022)	Metaanálisis	12 estudios de cohorte con 5.950 pacientes con DLBCL	La HD, ya sea sola o combinada con la TI, disminuyó significativamente el riesgo adicional de recaída en el SNC	La terapia combinada demostró ser más eficaz en comparación con la terapia intratecal en solitario.
Faqah A et al. (18) (2022)	Estudio retrospectivo	110 pacientes con LDCBG tratados con terapia sistémica estándar	Se examinaron cuatro enfoques de prevención: Grupo 1, que recibió MTX-IT; Grupo 2, con MTX-HD sin IT; Grupo 3, que combinó MTX IT y MTX HD; y Grupo 4, que recibió MTX IT y/o MTX HD junto con quimioterapia intensiva.	La terapia IT y HD juntas se asocian a una reducción en la tasa de recaída en el SNC

**HD-MTX:** metotrexato de dosis alta; **IT-MTX:** metotrexato intratecal; **PSNC:** Profilaxis del sistema nervioso central

**Tabla 3. Principales artículos empleados para el estudio de PSNC en LDCB**

Autores	Diseño	Muestra	Resultados	Conclusiones
Lin Z et al. (19) (2021)	Metaanálisis en red	36 estudios que comprenden cinco ECA, un ensayo clínico y 30 estudios observacionales.	El régimen que incluía HD-MTX, HD-Ara-C y rituximab se consideraron los tratamientos estándar para la reducción de la tasa de recaída en el SNC	Se observó que ninguna modalidad de administración, ya sea por vía IV, IT, logró reducir de manera significativa la tasa de recaída en el SNC
Ho G et al. (20) (2021)	Revisión sistemática y un metaanálisis	10 estudios con 33.770 pacientes con riesgo de recaída del SNC	No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la diferencia de ARD entre pacientes que recibieron PSNC y los que no.	Para evaluar el beneficio de las estrategias de prevención del SNC, se requiere un Metanálisis de datos de pacientes individuales.
Schmitt A et al. (21) (2019)	Revisión sistemática y un metaanálisis	2 ECA con 343 participantes	Se detectó una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión.	Las evaluaciones combinadas de los efectos no revelaron pruebas de una mejora en la supervivencia global.
Cui J et al. (8) (2023)	Estudio retrospectivo	1.290 pacientes adultos con LDCBG	Se emplearon diversos métodos de prevención para evitar la recaída en el SNC, que incluyeron la administración IV de MTX y/o citarabina, HD-MTX y la combinación HD e IT.	La elección de diferentes estrategias de prevención no pareció tener un impacto significativo en el riesgo de recaída del linfoma en el SNC
Hall K et al. (22) (2019)	Revisión sistemática y un metaanálisis	112 pacientes de 18 años o más diagnosticados con LDCBG.	No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de recaída en el SNC entre los pacientes recibieron	Dado que las tasas de recaída en el sistema nervioso central (SNC) son bajas en esta serie de pacientes, resulta complicado determinar el efecto de la actual

			prevención IT y los que no la recibieron.	estratificación de riesgo combinada con la prevención IT en los resultados.
Thiéblemont C et al. (23) (2023)	un análisis de LYSA y GLA/DSHNHL	de 2.203 pacientes más jóvenes con DLBCL	Para pacientes más jóvenes con DLBCL y alto riesgo, los regímenes de primera línea que incluyen agentes capaces de atravesar la BHE pueden reducir las recaídas en el SNC	Se destaca la necesidad de continuar investigando y desarrollando estrategias de profilaxis del SNC más efectivas y menos tóxicas
Matthew R et al. (24) (2022)	Análisis internacional retrospectivo	1.384 pacientes que recibieron profilaxis del SNC con HD-MTX	Se compararon dos enfoques para administrar HD-MTX. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en la tasa de recaída en el SNC a los 3 años entre estos dos enfoques.	no se encontraron pruebas que respalden que la administración de HD-MTX al final del tratamiento o que la PSNC disminuyan las recaídas en el SNC.
Orellana V et al. (25) (2021)	Estudio retrospectivo multicéntrico	1.162 pacientes adultos en 21 centros académicos de EE. UU. con LDCBG que recibieron profilaxis del SNC	Se administró profilaxis mediante una única ruta, IT en la mayoría de los pacientes o con HD-MTX en otros.	No se observaron diferencias significativas en las tasas de recaída en el SNC entre las distintas rutas de administración.
Bobillo S et al. (26) (2021)	Estudio retrospectivo	585 pacientes con LDCBG recién diagnosticado y alto riesgo de recaída del SNC, R-CHOP o regímenes similares	Se observó que MTX-IT y HD-MTX tuvieron efectos similares en la reducción del riesgo de recaída en el SNC con el tiempo.	Los datos mostraron que el uso de HD-MTX no ofreció ventajas clínicas significativas en comparación con MTX-IT.

**Tabla 4. Principales artículos empleados para el estudio de PSNC en LDCB**

Autores	Diseño	Muestra	Resultados	Conclusiones
Xie J et al. (16) (2021)	Análisis retrospectivo de múltiples instituciones y una revisión sistemática	50 casos de pacientes mayores de 18 años con DLBCL	Se evaluó el tipo de profilaxis del SNC utilizado MTX intratecal frente a sistémico, y se notó una mejor supervivencia en el grupo que recibió metotrexato sistémico en dosis altas.	Los resultados respaldan la preferencia por el uso de HD-MTX en lugar IT-MTX, especialmente en enfermedad avanzada
Kuitunen H et al. (13) (2020)	Estudio retrospectivo	95 pacientes con DLBCL/FL grado 3B de alto riesgo tratados con R-CHOP o sus derivados con o sin profilaxis del SNC	Los pacientes fueron tratados con R-CHOP o sus variantes, divididos en dos grupos: uno que recibió profilaxis del sistema nervioso central y otro que no la recibió con seguimiento de 51 meses.	La PSNC parece haber reducido de manera significativa la tasa de recaída aislada en el SNC
Sarid N et al. (27) (2020)	Análisis retrospectivo de un solo centro	73 pacientes mayores de 18 años con PCNSL que recibió quimioterapia (HD MTX)	Incluyeron la adopción generalizada de regímenes de poliquimioterapia con HD-MTX.	El uso de HD-MTX ha demostrado mejorar significativamente los resultados en PCNSL, aunque con un aumento de efectos secundarios.
Leppä S et al. (28) (2020)	Ensayo de fase 2	139 pacientes de 18 a 64 años que tenían LDCBG primario y factores de riesgo específicos para la recurrencia del SNC.	Se evaluó un tratamiento de inmunquimioterapia intensiva junto con profilaxis sistémica temprana del SNC, que consistió en varios ciclos de quimioterapia y administración intratecal de citarabina liposomal.	El estudio encontró que en pacientes jóvenes con linfoma de células B de alto riesgo, la estrategia de tratamiento que combina PSNC con HD-MTX, seguida de inmunquimioterapia intensiva, logró resultados positivos en términos de SSP, SG y prevención de recaídas en el SNC.

**SSP:** supervivencia sin progresión, **SG:** supervivencia global

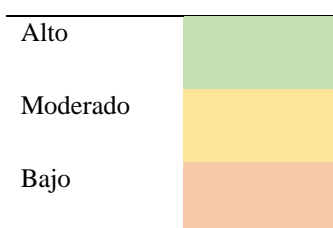
Tabla 5. Principales artículos empleados para el estudio de PSNC en LDCB

Autores	Diseño	Muestra	Resultados	Conclusiones
Hou K et al. (29) (2020)	Metanálisis de un solo grupo	13 estudios	Evaluación de beneficios y riesgos asociados con el uso de ibrutinib en pacientes diagnosticados con DLBCL.	Los datos respaldan la consideración de ibrutinib como una opción terapéutica importante en situaciones de recaída o resistencia.
Ghesquieres H et al. (30) (2019)	Estudio multicéntrico prospectivo de fase II	50 pacientes con LDCBG-PCNSL refractario/recidivante (R/R) o linfoma vitreoretiniano primario (PVRL)	El tratamiento R2 demostró ser efectivo en pacientes con R/R PCNSL y PVRL.	El uso de R2 en combinación con quimioterapia basada en metotrexato se considera opción viable de tratamiento
Wight J et al. (31) (2019)	Estudio retrospectivo, multicéntrico e internacional	80 pacientes con synDLBCL tratados en 10 centros de Australia y el Reino Unido.	Se compararon dos enfoques diferentes en el tratamiento del LDCBG-SNC: "intensivo en el SNC" y estrategias "conservadoras del SNC"	Los regímenes de inducción que combinan citarabina y (HD-MTX se consideran opciones superiores en comparación con aquellos que solo utilizan HDMTX o terapia intratecal.
McMillan AK et al. (32) (2020)	Ensayo NCRI de fase 2 en el Reino Unido	111 pacientes entre 18 y 65 años con LDCBG no tratado en estadio II-IV	Se evaluó el régimen de tratamiento R-CODOX-M/R-IVAC en pacientes con LDCBG.	Se demostró que este régimen es viable y efectivo, ya que logró tasas de supervivencia alentadoras en la cohorte estudiada.

**R2:** (Lenalidomida + Rituximab) **DLBCL no GCB:** Linfoma difuso de células B grandes sin centro germinal de células B **CNSL:** Linfoma del sistema nervioso central **R/R PCNSL:** recaída/refractario Linfoma primario del sistema nervioso central **PVRL:** Linfoma vitreoretiniano primario **HDMTX:** Metotrexato a altas dosis **R-CODOX-M/R-IVAC:** Rituximab + ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato/ifosfamida, etopósido, citarabina en dosis altas

**Tabla 6. Valores de eficacia entre los artículos empleados**

ARTICULOS	QUIMIOTERAPIA INTRATECAL-/SISTEMICA	ESTUDIOS POCOS CONCLUYENTES	QUIMIOTERAPIA SISTEMICA	TERAPIAS INNOVADORAS	TOTAL
Nº	2	9	4	4	19
Porcentaje	10,52 %	47,36%	21,05%	21,05%	100%

**Rango de confiabilidad**

**Tabla 7. Impacto artículos empleados en la revisión sistemática según Scimago Journal Rank**

Autores	Año	Revista	Cuartil
Xie J et al. (16) (2021)	2021	Leukemia Research Reports (LRR)	Q4
Zhang N et al. (17) (2022)	2022	International Immunopharmacology	Q1
Faqah A et al. (18) (2022)	2022	JCO Global Oncology	Q1
Lin Z et al. (19) (2021)	2021	Critical Reviews in Oncology/Hematology	Q1
Ho G et al. (20) (2021)	2021	Critical Reviews in Oncology/Hematology	Q1
Schmitt A et al. (21) (2019)	2019	Hematological Oncology	Q2
Cui J et al. (8) (2023)	2023	World Neurosurgery	Q2
Hall K et al. (22) (2019)	2019	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia	Q1
Thiéblemont C et al. (23) (2023)	2023	Blood advances	Q1
Matthew R et al. (24) (2022)	2022	Blood	Q1
Orellana V et al. (25) (2021)	2021	Blood	Q1
Bobillo S et al. (26) (2021)	2021	Blood Cancer Journal	Q1
Kuitunen H et al. (13) (2020)	2020	Annals of Hematology	Q1
Sarid N et al. (27) (2020)	2020	BMC neurology	Q2
Leppä S et al. (28) (2020)	2020	Blood advances	Q1
Hou K et al. (29) (2020)	2020	Critical Reviews in Oncology/Hematology	Q1
Ghesquieres H et al. (30) (2019)	2019	Annals of Oncology	Q1
Wight J et al. (31) (2019)	2019	British Journal of Hematology	Q1
McMillan AK et al. (32) (2020)	2020	Annals of Oncology	Q1

## DISCUSIÓN

*Zhang et al.* (17) y *Faqah et al.* (18) informan que la terapia combinada entre HD-MTX intravenoso e IT-MTX es mucho más eficaz que la IT-MTX sola o la ausencia de profilaxis para prevenir la recaída del SNC en individuos con linfoma B que presenten un riesgo intermedio o elevado. Así mismo, se describe que una PSNC es efectiva en pacientes con IPI de moderado y alto riesgo (17,18).

*Xie et al.* (16) proporciona información aceptable donde se apoya el uso de HD-MTX sistémico, en especial en estadios avanzados de la enfermedad e IPI de alto riesgo, es necesario un tamaño de muestra mucho más grande para confirmar lo anteriormente dicho, en grupos IPI de bajo/ intermedio riesgo. La investigación de *Leppä S et al.* (28) reveló que en individuos jóvenes diagnosticados con linfoma de células B de alto riesgo, el enfoque terapéutico que fusiona la quimioterapia HD-MTX junto con inmunoterapia intensiva resultó efectivo en mejorar la supervivencia sin progresión, la supervivencia global y en prevenir recaídas en el SNC. *Kuitunen et al.* (13) reveló que HD-MTX sistémico en combinación con R-CHOP es una buena elección profiláctica debido a que el metotrexato penetra la barrera hematoencefálica, logrando una alta concentración del medicamento en el SNC, justificando de esta manera los análisis de los estudios previos, donde se asegura que una PSNC con altas dosis de metotrexato es efectiva y que las tasas de recidivas del SNC fueron mucho menores en pacientes con tratamiento que en pacientes que no recibieron terapia (13,16,28). Es importante mencionar que *Sarid et al.* (27) alcanzaron la misma deducción planteada previamente, no obstante, acotaron que este tipo de tratamiento basado en metotrexato sistémico a altas dosis ha tenido alta incidencia de toxicidad. Por lo tanto, se llegó a la deducción que el HD-MTX es ideal en pacientes con alto riesgo de recaída del SNC a pesar de los efectos tóxicos que produce el medicamento en el organismo del paciente.

Por otro lado, diversos autores (8,19–26). mencionan que una PSNC, ya sea este aplicado por vía intratecal o sistémica, no puede reducir de una manera relevante la tasa de caída del SNC en pacientes con alto riesgo, por lo que se necesita realiza más estudios prospectivos, ensayos clínicos y un mayor énfasis en la investigación de nuevos agentes que puedan mejorar el pronóstico de recaída en pacientes con linfoma B.

*Wight et al.* (31) refiere que el tratamiento dirigido por el SNC con citarabina intravenosa combinada y HD-MTX se asoció con resultados de supervivencia favorables en comparación con estrategias "conservadoras del SNC" como metotrexato intravenoso en monoterapia, terapia intratecal y/o radioterapia. Es fundamental conocer que se llevó a cabo un ensayo en fase 2 por parte de *McMillan et al.* (32) en el cual pacientes que recibieron ciclos alternos de CODOX-M (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y metotrexato de dosis alta) alternando con quimioterapia IVAC (ifosfamida, etopósido y citarabina de dosis alta) más ocho dosis de rituximab. Otros estudios apoyan esta teoría propuesta por el anterior autor y acotan que la respuesta a este tratamiento fue viable y eficaz para pacientes jóvenes de alto riesgo, este prometedor hallazgo demanda una ampliación en los estudios por parte de la comunidad científica (32). Sin embargo, la incorporación de nuevos esquemas de terapia sistémica, en donde, *Hou et al.* (29) propone que la terapia con ibrutinib y rituximab es bien tolerada y mostro un posible potencial para mejorar la respuesta tumoral de pacientes con linfoma B, no obstante, hace falta más ensayos, los cuales respalden este argumento. No obstante, *Ghesquieres et al.* (30) informa que un estudio en fase 2 con un tratamiento a base de rituximab con lenalidomida mostro una efectividad significativa en pacientes con compromiso del SNC, por lo que se requieren más investigaciones para que se llegue a consolidar este proceso terapéutico.

## **CONCLUSIONES**

En conclusión, el linfoma B es una neoplasia maligna en aumento, con un riesgo significativo de recaída en el sistema nervioso central. Se han estudiado diferentes enfoques de profilaxis, como la quimioterapia intratecal y sistémica, con resultados variados. Aunque algunos estudios sugieren que la combinación de quimioterapia sistémica con metotrexato de alta dosis es más efectiva en la prevención de recaídas en el sistema nervioso central, otros no encuentran diferencias significativas. Se destaca la necesidad de más investigaciones para determinar la mejor estrategia de profilaxis en estos pacientes y desarrollar estrategias más efectivas y menos tóxicas para mejorar los resultados en el tratamiento del linfoma difuso de células B

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Wilson MR, Bobillo S, Cwynarski K. CNS prophylaxis in aggressive B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):138–45.
2. Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, Chadwick N, Lawrie A, Hawkes EA, et al. Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2511–6.
3. Ghose A, Elias HK, Guha G, Yellu M, Kundu R, Latif T. Influence of Rituximab on Central Nervous System Relapse in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Role of Prophylaxis--A Systematic Review of Prospective Studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(8):451–7.
4. Qualls D, Abramson JS. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(1):25–34.
5. Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I, Cavallo F, Jin J, Martelli M, et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood*. 2019;133(9):919–26.
6. Lewis KL, Cheah CY. About time: why central nervous system prophylaxis timing in diffuse large B-cell lymphoma matters and does the protocol need updating? *Expert Rev Hematol*. 2022;15(11):959–62.
7. McKay P, Wilson MR, Chaganti S, Smith J, Fox CP, Cwynarski K. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper. *Br J Haematol*. 2020;190(5):708–14.
8. Cui JY, Liu YF, Gao B, Mi L, Deng LJ, Zhu J, et al. Model for Predicting Central Nervous System Relapse in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Discussion of Prophylaxis Measures. *World Neurosurg*. 2023;179:e387–96.
9. Faqah A, Asif S, Goksu SY, Sheikh HS. Real-World Data (RWD) on the 3-Year Follow-Up Outcomes of Different CNS Prophylaxis Strategies Across CNS-IPI Risk Groups in Patients With Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *JCO Glob Oncol*. 2021;7(7):486–94.
10. Bennett R, Ruskova A, Coomarasamy C, Theakston E, Berkahn L, Jackson S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma at risk of secondary CNS involvement: The inefficacy of intravenous high-dose methotrexate CNS prophylaxis and the importance of baseline cerebrospinal fluid analysis. *Am J Hematol*. 2023;98(7):1070–9.

11. Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA, Collins GP. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(7):1914–24.
12. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y, et al. The standard international prognostic index for predicting the risk of CNS involvement in DLBCL without specific prophylaxis. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):97–104.
13. Kuitunen H, Kaprio E, Karihtala P, Makkonen V, Kauppila S, Haapasaari KM, et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence of CNS relapse in patients with high-risk diffuse large B cell/follicular grade 3B lymphoma. *Ann Hematol*. 2020 Aug;99(8):1823–31.
14. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21(5):1046–52.
15. Herramientas de evaluación de la calidad del estudio | NHLBI, NIH. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
16. Xie J, Jang A, Uemura M, Nakazawa S, Calimeri T, Ferreri AJ, et al. Systemic vs. intrathecal central nervous system prophylaxis in primary adrenal/renal diffuse large b-cell LYMPHOMA: A multi-institution retrospective analysis and systematic review. *Leuk Res Rep*. 2021;16.
17. Zhang N, Xu D, Liu B, Shi X, Xie X, Wang Z. Prophylaxis strategies containing high dose intravenous methotrexate on preventing CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma at intermediate to high risk: A study based on 12 cohorts in the rituximab era. *Int Immunopharmacol*. 2022;113(Pt A).
18. Faqah A, Asif S, Goksu SY, Sheikh HS. Real-World Data (RWD) on the 3-Year Follow-Up Outcomes of Different CNS Prophylaxis Strategies Across CNS-IPI Risk Groups in Patients With Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *JCO Glob Oncol*. 2021 Dec;7(7):486–94.
19. Lin Z, Chen X, Liu L, Zeng H, Li Z, Xu B. The role of central nervous system (CNS) prophylaxis in preventing DLBCL patients from CNS relapse: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Aug;176.
20. Ho G, Tan C, de Mel S, Poon L, Chan EHL, Lee J, et al. Central nervous system (CNS) prophylaxis in antiCD20-CHOP treated DLBCL at intermediate to high risk for CNS relapse: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Nov;167.

21. Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, Bakunina K, Bromberg JEC, Cwynarski K, et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2019 Dec;37(5):548–57.
22. Hall KH, Valla K, Flowers CR, Cohen JB. Intrathecal Central Nervous System Prophylaxis in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma at an Academic Healthcare System. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Feb;19(2):89–94.
23. Thieblemont C, Altmann B, Frontzek F, Renaud L, Chartier L, Ketterer N, et al. Central nervous system relapse in younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA and GLA/DSHNHL analysis. *Blood Adv*. 2023 Aug;7(15):3968.
24. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C, Choquet S, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood*. 2022 Apr;139(16):2499–511.
25. Orellana-Noia VM, Reed DR, McCook AA, Sen JM, Barlow CM, Malecek MK, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood*. 2022 Jan;139(3):413–23.
26. Bobillo S, Joffe E, Sermer D, Mondello P, Ghione P, Caron PC, et al. Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse. *Blood Cancer J*. 2021 Jun;11(6).
27. Sarid N, Bokstein F, Blumenthal DT, Weiss-Meilik A, Gibstein L, Avivi I, et al. Impact of contemporary regimens on the outcomes and toxicity of primary CNS lymphoma: a single-center retrospective analysis of 73 patients. *J Neurooncol*. 2021 Jan;151(2):211–20.
28. Leppä S, Jørgensen J, Tierens A, Meriranta L, Østlie I, de Nully Brown P, et al. Patients with high-risk DLBCL benefit from dose-dense immunochemotherapy combined with early systemic CNS prophylaxis. *Blood Adv*. 2020 May;4(9):1906–15.
29. Hou K, Yu Z, Jia Y, Fang H, Shao S, Huang L, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Aug;152.
30. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, Chinot O, Choquet S, Moluçon-Chabrot C, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective “proof of concept” phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA)†. *Ann Oncol*. 2019 Apr;30(4):621–8.

31. Wight JC, Yue M, Keane C, Johnston A, Linton K, Chin C, et al. Outcomes of synchronous systemic and central nervous system (CNS) involvement of diffuse large B-cell lymphoma are dictated by the CNS disease: a collaborative study of the Australasian Lymphoma Alliance. *Br J Haematol*. 2019 Oct;187(2):174–84.
32. McMillan AK, Phillips EH, Kirkwood AA, Barrans S, Burton C, Rule S, et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3–5) treated with front-line R-CODOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Annals of Oncology*. 2020 Sep;31(9):1251.

**GLOSARIO**

**HD-MTX:** metotrexato de dosis alta

**IT-MTX:** metotrexato intratecal

**PSNC:** Profilaxis del sistema nervioso central

**HD-Ara-C:** citarabina de alta dosis

**ARD:** riesgo absoluto agrupada

**BHE:** barrera hematoencefálica

**SSP:** supervivencia sin progresión

**SG:** supervivencia global

**R2:** (Lenalidomida + Rituximab)

**DLBCL no GCB:** Linfoma difuso de células B grandes sin centro germinal de células B

**CNSL:** Linfoma del sistema nervioso central

**R/R PCNSL:** recaída/refractario Linfoma primario del sistema nervioso central

**PVRL:** Linfoma vitreoretiniano primario

**HDMTX:** Metotrexato a altas dosis

**R-CODOX-M/R-IVAC:** Rituximab + ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato/ifosfamida, etopósido, citarabina en dosis altas

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Edgar Nicolás López Gallardo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0150182350 y Eduardo Xavier Idrovo Idrovo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0923690234. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL MEDIANTE EL USO DE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL VS QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 04 de marzo de 2024

F:   
 Edgar Nicolás López Gallardo  
 C.I. 0150182350

F:   
 Eduardo Xavier Idrovo Idrovo  
 C.I. 0923690234

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)