

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 05-SDETS/CETS-2025

Julio, 2025

Tiotepa en esquema MATRix como inducción y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea como consolidación para adultos inmunocompetentes con un ECOG ≤ 3 , con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea

**Red Nacional de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias -
RENETSА**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD



Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Jumpa Armas
Subdirector II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del comité farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Jean Franco Rodriguez Alarcon. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Naysha Becerra Chauca. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Andrea Isabel Ulloa Del Castillo. Economista de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Revisores

Steffany Salvador Salvador. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Grupo de trabajo

Panel colegiado, encargado de formular la recomendación de uso de la tecnología sanitaria evaluada, conformado por:

Dr. Alfredo Gabriel Wong Chang del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - HNERM (IPRESS solicitante)

Dr. Jule Franve Vasquez Chavez de la Red Oncológica Nacional (RON)

Q.F. María Luisa Merma Polaco de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) del Ministerio de Salud (MINS)

Q.F. María Emilia Ledezma Carbajal de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud (MINS)

Lic. Flor Mariela Mirabal Veramendi del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL)

Dr. Miguel Armando Zuñiga Olivares de la Institución Administradora de Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú (IAFAS-SALUDPOL)

Dra. Janet Roxana Loayza Fernandez de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) del Ministerio de Salud (MINS)

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Tiotepa en esquema MATRix como inducción y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea como consolidación para adultos inmunocompetentes con un ECOG ≤ 3 , con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea. Elaborado por Jean Franco Rodriguez Alarcon, Naysha Becerra Chauca y Andrea Isabel Ulloa Del Castillo. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, julio de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 05-SDETS/CETS-2025.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	6
MENSAJES CLAVE	10
I INTRODUCCIÓN	19
I.1 Cuadro clínico.....	19
I.2 Tecnología sanitaria	21
I.3 Justificación de la evaluación	22
II OBJETIVOS	23
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	23
III.1 Formulación de pregunta PICO	23
III.1.1 Graduación de los desenlaces	25
IV METODOLOGÍA	26
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	26
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	30
IV.3 Recursos necesarios (Costos).....	30
IV.4 Costo-efectividad	33
IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.	34
V RESULTADOS.....	35
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	35
V.2 NECESIDAD CLÍNICA.....	35
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD).....	36
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	57
V.5 BALANCE DE EFECTOS	57
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	61
V.7 EQUIDAD.....	62
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	62
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	64
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	64
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	65
VIII CONCLUSIONES	67
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	69
X DECLARACIÓN DE INTERESES	70
XI FINANCIAMIENTO.....	70
XII REFERENCIAS.....	71
XIII ANEXOS	75
ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	75

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados.....	75
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad	77
Anexo 1c. Umbrales clínicos establecidos por el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).....	82
Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes	84
Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica.....	86
Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud.....	89
ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD.....	93
ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO	94
ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO	100
ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD	103
ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	129
ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS.....	131
ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD).....	132

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AYA	Adolescents and Young Adults
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CENARES	Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COI	Cost of Illness
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CONOSCE	Portal de Datos Abiertos del Observatorio Supervisor de las Contrataciones del Estado
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés "Evidence to decision / recommendation")
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
FFAA	Fuerzas Armadas
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
LPSNC	Linfoma primario del sistema nervioso central

MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C Reactiva
PNP	Policía Nacional del Perú
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RC	Respuesta Completa
RP	Respuesta Parcial
RE	Respuesta Estable
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SIS	Seguro Integral de Salud
SLR	Sobrevida Libre de Recaída
SG	Sobrevida Global
TS	Tecnología Sanitaria
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
Auto-TMO	Trasplante autólogo de médula ósea
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- El presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Enfoque Multicriterio (ETS-EMC) fue elaborado a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, mediante el Oficio N° 101-GRPR-ESSALUD-2025.
- El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) constituye el 4% de todas las neoplasias intracraneales y entre el 4% a 6% de todos los Linfomas no Hodgking extraganglionares. A nivel mundial, la incidencia anual se estima entre 0.3 y 0.6 casos por cada 100,000 personas, mientras que en los Estados Unidos se reportan aproximadamente 1,500 nuevos diagnósticos anuales. La incidencia varía entre grupos poblacionales, siendo más elevada en personas con VIH, con una prevalencia de 6.1%, observándose diferencias regionales: 7.3% en Sudamérica, 16.5% en Estados Unidos, 5.7% en Europa, 3.6% en India y 2.2% en Asia Oriental.
- El protocolo de tratamiento para el LPSNC se compone de una fase de inducción y una fase de consolidación. El esquema MATRix conformado por metrotexato a altas dosis, citarabina, rituximab y tiotepa es una opción de tratamiento en fase de inducción, mientras que el trasplante autólogo de médula ósea (Auto-TMO) junto a una etapa previa de acondicionamiento que incluye el uso de tiotepa es una opción de tratamiento en fase de consolidación. En el contexto peruano, todos los fármacos del esquema MATRix, excepto tiotepa, cuentan con registro sanitario y están incluidos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P:** adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el trasplante autólogo de médula ósea, **I:** metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea (autoTMO) en fase de consolidación, **C:** Esquema estándar basado en quimioterapia de inducción con metotrexato a altas dosis y citarabina, seguido de radioterapia de cerebro completo como tratamiento de consolidación, **O:** supervivencia global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), eventos adversos grado 3 y 4 (importante), tasa de respuesta al final de la inducción (importante) y alteración neurocognitiva (importante).

- Se identificó el ensayo clínico aleatorizado de fase II y de etiqueta abierta denominado IELSG32. El estudio realizó dos procesos de aleatorización, el primero para iniciar la fase de inducción y el segundo para iniciar la fase de consolidación.
- El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo es: necesidad clínica: **existe alternativa**; efectos deseables: **moderados**; efectos indeseables: **pequeños**; certeza de la evidencia: **muy baja**; balance de efectos: **probablemente favorece la intervención**; nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **no lo sé**; recursos necesarios: **costos extensos**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Finalmente, considerando los juicios emitidos para los criterios de esta evaluación, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina con tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea (Auto-TMO) en fase de consolidación en adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza general de la evidencia “muy baja”**).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una forma rara y agresiva de linfoma no Hodgkin extraganglionar, limitada al eje neurocraneal, que incluye el cerebro, la médula espinal, el líquido cefalorraquídeo en el espacio leptomeníngeo y el espacio vitreoretiniano, sin evidencia de enfermedad sistémica al momento del diagnóstico (1). Entre el 90% y 95% de los casos corresponde al linfoma B difuso de células grandes (2). A nivel mundial, la incidencia anual se estima entre 0.3 y 0.6 casos por cada 100,000 personas (3), mientras que en los Estados Unidos, para el año 2017, se reportaron aproximadamente 1,500 nuevos diagnósticos anuales (1). La prevalencia varía entre grupos poblacionales, siendo más elevada en personas con VIH, con el 6.1%. Se observa una prevalencia diferente entre regiones: 7.3% en Sudamérica, 16.5% en Estados Unidos, 5.7% en Europa, 3.6% en India y 2.2% en Asia Oriental (4). Asimismo, el LPSNC se presenta en adultos mayores inmunocompetentes, aunque las causas de su aparición y el aumento observado de su incidencia en las últimas décadas no se comprenden completamente (5).

Tecnología sanitaria

El esquema MATRix está conformado por la combinación de metrotexato a altas dosis, citarabina, rituximab y tiotepa. Este esquema está recomendado como una opción de tratamiento para la fase de inducción por las guías NCCN (6) y ESMO/EHA (7). Por otro lado, para la fase de consolidación, ambas guías recomiendan el uso de tiotepa en combinación con otros fármacos a altas dosis como terapias de acondicionamiento previo a realizar un trasplante de médula ósea autólogo (Auto-TMO) (6,7).

En el contexto peruano, todos los fármacos del esquema MATRix, excepto tiotepa, cuentan con registro sanitario y están incluidos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). La posología del esquema MATRix, conforme a la guía ESMO/EHA, consiste en: metrotexato a 3.5 g/m² (0.5 g/m² en 15 minutos seguido de 3 g/m² en infusión de tres horas) el día 1; citarabina a 2 g/m² (infusión de una hora cada 12 horas) en los días 2 y 3; rituximab a 375 mg/m² en los días -5 y 0; y tiotepa a 30 mg/m² en infusión de 30 minutos el día 4, administrados en ciclos de 21 días hasta completar cuatro ciclos.

Para la fase de consolidación, se emplea un acondicionamiento con carmustina (400 mg/m² el día -6) y tiotepa (5 mg/kg cada 12 horas en los días -5 y -4), seguido del Auto-TMO (7).

Justificación de la evaluación

El presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Enfoque Multicriterio (ETS-EMC) fue elaborado a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, mediante el Oficio N° 101-GRPR-ESSALUD-2025, en cumplimiento del artículo 13, numeral 13.8, y de la Décima Quinta Disposición Complementaria del Reglamento de Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, aprobada por el Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de Tiotepa como parte del esquema MATRix en la fase de inducción; y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea en la fase de consolidación para adultos inmunocompetentes con un ECOG ≤ 3 , con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de Tiotepa como parte del esquema MATRix en la fase de inducción; y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea en la fase de consolidación para adultos inmunocompetentes con un ECOG ≤ 3 , con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea.

METODOLOGÍA

Se realizó una Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) sobre el uso de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (MATRix) como terapia de inducción y carmustina más tiotepa seguido de auto-TMO como terapia de consolidación, basada en una pregunta clínica específica y considerando diez criterios: carga de la enfermedad, necesidad clínica, efectos beneficiosos, efectos adversos, balance de los efectos, certeza de la evidencia, grado de innovación, equidad, recursos requeridos y costo-efectividad.

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

La pregunta clínica fue validada por especialistas clínicos de la institución solicitante, y los desenlaces se clasificaron según su importancia con la participación del equipo metodológico responsable de la ETS-EMC y especialistas clínicos de la institución solicitante. Adicionalmente, se realizó una entrevista con una paciente que presenta la condición evaluada a fin de incorporar su perspectiva sobre los desenlaces incluidos en la pregunta formulada.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, CENTRAL, Scopus, WoS y LILACS. La selección de estudios fue realizada por pares de forma independiente, supervisada por un revisor y gestionada mediante la plataforma Rayyan. La evaluación del riesgo de sesgo se llevó a cabo utilizando herramientas específicas según el tipo de estudio: RoB 1.0 de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados, AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, y la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales. La certeza de la evidencia se clasificó conforme a la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) en los niveles de “muy baja”, “baja”, “moderada” o “alta”. Los efectos de los desenlaces se resumieron en tablas de resumen de evidencia, empleando enunciados estandarizadas según los lineamientos de GRADE.

La evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables se realizó considerando los efectos relativos en los desenlaces críticos y la certeza de la evidencia de cada desenlace. Para ello, se utilizaron los umbrales definidos por la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Alemania *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG). En base a ello, la magnitud del efecto pudo ser: “nula”, “pequeña”, “moderada” o “grande”, siempre que la certeza de la evidencia fuera al menos “baja”. La dirección de la recomendación se basó en el balance entre beneficios y riesgos, determinado por la magnitud relativa de los efectos y la certeza de la evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia se estableció según el nivel más bajo observado entre los desenlaces críticos considerados para la toma de decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para determinar la carga de la enfermedad, se recopilaron datos de las siguientes fuentes: *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro

Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú). La evaluación de la necesidad clínica se realizó mediante la revisión del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para enfermedades neoplásicas y las guías de práctica clínica relevantes. El objetivo fue establecer si las opciones terapéuticas disponibles en el PNUME son adecuadas para la población en evaluación.

Recursos necesarios (costos)

Se realizó un análisis de costos de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador, incluyendo gastos relacionados con procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se utilizó un modelo estático con un horizonte temporal de un año, empleando una estimación de costos mediante el enfoque “*bottom-up*” y un enfoque epidemiológico basado en la prevalencia. El cálculo de los costos de los procedimientos se basó en la metodología definida en la Resolución Ministerial N.º 1032-2019-MINSA, que aprueba el Documento Técnico: “Metodología para la estimación de costos estándar de procedimientos médicos o sanitarios en las instituciones prestadoras de servicios de salud”.

Costo-efectividad

Para la evaluación de costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas publicadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Asimismo, se desarrolló una estrategia de búsqueda en la base de datos MEDLINE (vía PubMed) con el objetivo de identificar estudios económicos relevantes para el contexto local o regional, considerando publicaciones disponibles hasta el 21 de abril de 2025.

Elaboración de la recomendación

Se conformó un grupo de trabajo integrado por representantes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (IPRESS solicitante), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN), el Fondo de Aseguramiento de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) y la Red Oncológica Nacional (RON). El equipo metodológico del CETS-INS presentó la evidencia correspondiente para la evaluación de los diez criterios establecidos. Las decisiones sobre cada criterio fueron adoptadas por consenso o, en su defecto, por votaciones acorde a los mecanismos de solución de desacuerdos dispuestos en el documento vigente para el desarrollo de este tipo de ETS-EMC.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P:** adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexate ni para el trasplante autólogo de médula ósea, **I:** metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea (autoTMO) en fase de consolidación, **C:** Esquema estándar basado en quimioterapia de inducción con metotrexato a altas dosis y citarabina, seguido de radioterapia de cerebro completo como tratamiento de consolidación, **O:** sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), eventos adversos grado 3 y 4 (importante), tasa de respuesta al final de la inducción (importante) y alteración neurocognitiva (importante).

Necesidad clínica: Para la fase de inducción, la guía ESMO/EHA recomienda el esquema MATRix como terapia en pacientes sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el auto-TMO. También reconoce como alternativa terapéutica a la combinación de metrotexato y citarabina, dado que ha mostrado superioridad frente a la monoterapia con metrotexato. Por otro lado, para la fase de consolidación, establece el uso de la terapia puente con tiotepa seguida de auto-TMO, aunque acepta el uso de radioterapia holocraneal en casos donde el trasplante no sea factible, considerándola aún una opción terapéutica válida de consolidación. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró que “**existe alternativa**”.

Efectos deseables e indeseables: En pacientes adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo ni contraindicaciones para el uso de metrotexato o el auto-TMO, la magnitud de los beneficios se calificó como “moderada” y los daños como “pequeños”. El grupo de trabajo concluyó que la intervención presentó un efecto estadísticamente significativo y una magnitud del efecto considerable en la fase de inducción, así como un mejor desempeño en los desenlaces neurocognitivos durante la fase de consolidación. Los eventos adversos observados fueron esperables y no se asociaron con mortalidad. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró que los efectos deseables eran “**moderados**” y los efectos indeseables eran “**pequeños**”.

Certeza de la evidencia: Para la valoración de la certeza global de la evidencia, se consideró el nivel más bajo entre los desenlaces críticos. La sobrevida global se analizó por separado según las fases de inducción y consolidación, con calificaciones de certeza “baja” y “muy baja”, respectivamente. El desenlace de calidad de vida y la mayoría de los eventos adversos graves

también fueron calificados con certeza “muy baja”. En consecuencia, la certeza global de la evidencia se clasificó como “**muy baja**”.

Balance de efectos deseables e indeseables: Considerando los efectos deseables de la intervención fueron considerados como “moderados” y los efectos indeseables como “pequeños”, y pese a que la certeza de global de la evidencia fue considerada como “muy baja”, el grupo de trabajo decidió por mayoría que el balance de los efectos “**probablemente favorecía a la intervención**”.

Nivel de innovación: Acorde al documento vigente para le evaluación de este tipo de ETS-EMC, una tecnología sanitaria se considera innovadora si demuestra una mejora clínicamente relevante en eficacia o seguridad respecto a la mejor alternativa disponible, respaldada por evidencia con un nivel de certeza al menos moderado. Dado que la certeza global de la evidencia fue clasificada como “muy baja”, el grupo de trabajo concluyó que el esquema MATRix (metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa) en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguida de Auto-TMO en fase de consolidación “**no constituye una tecnología sanitaria innovadora**”.

Equidad: Ante la ausencia de estudios, se consideraron preguntas orientadoras para evaluar posibles diferencias en el acceso a las terapias, con énfasis en aspectos como hospitalización, necesidad de servicios especializados en hematología con capacidad de trasplante, administración del tratamiento y disponibilidad de personal capacitado. Estos factores fueron analizados en relación con su impacto sobre poblaciones con barreras geográficas, económicas u otras limitaciones para acceder al sistema de salud. El representante de la IPRESS solicitante indicó que, a pesar de dichas barreras, el bajo número de pacientes y el potencial beneficio clínico podrían favorecer la equidad. El grupo de trabajo concluyó por mayoría que se desconoce el impacto en la equidad (“**no lo sé**”).

Recursos necesarios (costos): La diferencia de los costos entre el comparador y la intervención fue de S/.255,852.68. Los representantes del grupo de trabajo consideraron la información económica mostrada y decidieron, por unanimidad, valorar los costos como “**costos extensos**”.

Costo-efectividad: No se identificaron estudios que pudieran evaluar la costo-efectividad de esta intervención en la población de la PICO. Por lo tanto, se consideró como “**ningún estudio incluido**”.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea no recomendamos el uso de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción ni carmustina con tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea (Auto-TMO) en fase de consolidación (**Recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”**).

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en votos de mayoría simple, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada debido a los costos extensos y la certeza general de la evidencia “muy baja”.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En pacientes adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el auto-TMO, la magnitud de los beneficios fue calificada como moderada y los daños fueron considerados como pequeños. El grupo de trabajo consideró que la intervención mostró un efecto relevante durante la fase de inducción y un mejor desempeño en desenlaces neurocognitivos durante la consolidación. Asimismo, los eventos adversos observados eran esperables y no se asociaron con mortalidad. A pesar de que la certeza de la evidencia fue calificada como “muy baja”. El grupo de trabajo decidió que el balance de los efectos probablemente favorecería a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global de la evidencia fue calificada como “muy baja”.	Se consideró en base a los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación se emitió en función de la evaluación de los efectos sobre los desenlaces críticos, específicamente, sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios, todos ellos considerados desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido.	No fue posible determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.		

PALABRAS CLAVES: Linfoma primario del sistema nervioso central, Tiotepa, Trasplante autólogo de médula ósea (DeCS).

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una forma rara y agresiva de linfoma no Hodgkin extraganglionar, limitada al eje neurocraneal, que incluye el cerebro, la médula espinal, el líquido cefalorraquídeo en el espacio leptomeníngeo y el espacio vitreoretiniano, sin evidencia de enfermedad sistémica al momento del diagnóstico (1). Entre el 90% y 95% de los casos corresponde al linfoma B difuso de células grandes (2). A nivel mundial, la incidencia anual se estima entre 0.3 y 0.6 casos por cada 100,000 personas (3), mientras que en los Estados Unidos, para el año 2017, se reportaron aproximadamente 1,500 nuevos diagnósticos anuales (1). La prevalencia varía entre grupos poblacionales, siendo más elevada en personas con VIH, con una prevalencia de 6.1%. Se observa una prevalencia diferenciada entre regiones: 7.3% en Sudamérica, 16.5% en Estados Unidos, 5.7% en Europa, 3.6% en India y 2.2% en Asia Oriental (4). Asimismo, el LPSNC se presenta en adultos mayores inmunocompetentes, aunque las causas de su aparición y el aumento observado de su incidencia en las últimas décadas no se comprenden completamente (5).

Los datos epidemiológicos sobre la prevalencia e incidencia del LPSNC en el Perú son limitados. El *Global Burden of Disease* (GBD) no reporta estimaciones específicas para LPSNC; sin embargo, se pueden usar los datos para “Linfoma no Hodgkin” (LNH), como sustituto indirecto. En 2017, el GBD estimó que, a nivel mundial, el LNH calculó una tasa de 89.3 años de vida ajustados por discapacidad (AVISA) perdidos por cada 100,000 habitantes (IC 95%: 86.1 – 92.2) y una tasa de años vividos con discapacidad de 2.4 por 100,000 habitantes (IC 95%: 1.8 – 3.2) (8), lo que sugiere que la mortalidad prematura constituye el principal componente de la carga de la enfermedad. En Perú, el GBD, en 2021, estimó para el LNH una tasa de 133.44 años de AVISA perdidos por 100,000 habitantes (IC 95%: 99.18 – 172.13) y una tasa de años vividos con discapacidad de 9.11 por 100,000 habitantes (IC 95%: 5.76 – 12.98) (9). El LPSNC constituye el 4% de todas las neoplasias intracraneales y entre el 4% y 6% de todos los LNH extraganglionares (10).

La clasificación de LPSNC puede basarse en características histopatológicas, moleculares, clínicas y del estado inmunológico del paciente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone una clasificación histopatológica que identifica como subtipo predominante al linfoma difuso de células B grandes (11), principalmente del fenotipo de células B activadas (CBA) o no centro germinal (12), así como algunas variantes histológicas poco frecuentes. Adicionalmente, el LPSNC puede clasificarse clínicamente

en función de patrones de presentación y diseminación, tales como linfoma vascular, linfomatosis cerebri, linfoma leptomeníngeo primario, linfoma ocular primario, linfoma primario de médula espinal y neurolinfomatosis (13). Para evaluar el pronóstico, se utilizan escalas como el *International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG) y el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) (14).

El tratamiento del LPSNC se divide en dos fases: inducción y consolidación. El objetivo de la fase de inducción es lograr la máxima reducción tumoral posible, idealmente alcanzando una respuesta completa (15). Las guías de práctica clínica coinciden en recomendar el uso de metrotexato a altas dosis ($\geq 3 - 3.5 \text{ g/m}^2$) como pilar de esta fase (6,7,16). No obstante, evidencia reciente ha mostrado que la combinación de agentes quimioterapéuticos, especialmente aquellos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, ofrecería mejores resultados que el uso de metrotexato en monoterapia (17). Entre los agentes asociados se incluyen citarabina, tiotepa, temozolamida, procarbazona y carmustina. Aunque la combinación de metrotexato a altas dosis y citarabina sigue siendo considerada estándar (18), la NCCN también recomienda esquemas como HD-MTX con o sin temozolamida y rituximab, el esquema R-MPV (rituximab, HD-MTX, procarbazona, vincristina) y, como opción adicional, el esquema MATRix (HD-MTX, citarabina, rituximab y tiotepa) (6). Por su parte, ESMO/EHA destaca MATRix como esquema preferente de inducción en pacientes sin contraindicaciones para el uso de HD-MTX ni para el auto-TMO (7).

La fase de consolidación en el tratamiento del LPSNC tiene como objetivo eliminar la enfermedad residual tras alcanzar una respuesta completa, parcial o estable, con el fin de mejorar la supervivencia a largo plazo (19). Las guías clínicas coinciden en recomendar la quimioterapia de alta intensidad seguida de auto-TMO como estrategia principal de consolidación. Aunque no se ha mostrado una superioridad clara frente a la radioterapia holocraneal, la quimioterapia de alta intensidad seguida de auto-TMO presenta la ventaja de evitar los efectos neurocognitivos adversos frecuentemente asociados a la radioterapia holocraneana (20). Esta última sigue siendo una alternativa válida, especialmente en pacientes que rechazan el trasplante, presentan contraindicaciones o se encuentran en estado de fragilidad, siempre bajo recomendación médica (7). Además, la NCCN contempla otras estrategias de consolidación, como la quimioterapia no mieloablativa o tratamientos de mantenimiento, aunque su uso es menos frecuente (6).

Por lo tanto, en respuesta a la solicitud de los médicos tratantes, se propone la realización de una evaluación de ETS-EMC para comparar el esquema de inducción

con tiotepa en esquema MATRix seguida de consolidación con tiotepa más carmustina más Auto-TMO, frente al esquema con metrotexato más citarabina como terapia de inducción seguida por consolidación a base de RTHC en pacientes adultos inmunocompetentes con un ECOG ≤ 3 , con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea.

I.2 Tecnología sanitaria

Tiotepa

Tiotepa, o trietilenotiofosforamida, es un agente quimioterapéutico de la clase de alquilantes y derivado de la mostaza nitrogenada (21). Su mecanismo de acción consiste en un proceso de alquilación mediante la formación de un radical etilenimina (aziridina), altamente reactivo. Este radical induce enlaces cruzados entre cadenas de ADN (intercatenarios) y dentro de la misma cadena (intracatenarios), lo que impide el desenrollamiento y la separación de las hebras, bloqueando así la replicación y transcripción del ADN, promoviendo la detención del ciclo celular y la apoptosis en células de alta tasa mitótica (22). Tiotepa se utiliza como agente de acondicionamiento previo al auto-TMO y está indicado en neoplasias hematológicas como el linfoma. En Perú, cuenta con los registros sanitarios EE11129, EE11190, EE11402, EE11562, EE12136, EE12164, EE13041 y EE13042, aunque no posee indicaciones específicas para el tratamiento del LPSNC.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de tiotepa en 1959 para el tratamiento del adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de ovario y cáncer de vejiga, así como para el control de efusiones intracavitarias asociadas a tumores metastásicos, incluyendo efusiones pleurales, pericárdicas y peritoneales. Posteriormente, también autorizó su uso como terapia de acondicionamiento previo al trasplante de células madre hematopoyéticas (22). Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concedió la autorización para la comercialización de tiotepa en 2010, con indicación principal en el acondicionamiento previo al trasplante de células madre hematopoyéticas (23). Actualmente, la FDA, la EMA y DIGEMID no contemplan indicaciones específicas para el tratamiento del LPSNC.

El esquema MATRix, evaluado en esta ETS-EMC y conformado por metrotexato a altas dosis, citarabina, rituximab y tiotepa, carece de aprobación específica por estas agencias. Sin embargo, la NCCN lo reconoce como una opción de inducción (6), y

ESMO/EHA lo recomienda como esquema de primera elección para terapia de inducción (7). Ambas instituciones también consideran la consolidación mediante Auto-TMO e incluyen el uso de tiotepa como parte del acondicionamiento en combinación con otros agentes a altas dosis (6,7). En el contexto peruano, todos los fármacos del esquema MATRix, excepto tiotepa, cuentan con aprobación sanitaria y están incluidos en el *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales* (PNUME), con autorización de uso según las directrices de guías de práctica clínica nacionales e internacionales. La posología de MATRix, conforme a la guía ESMO/EHA, consiste en metrotexato 3.5 g/m² (0.5 g/m² en 15 minutos seguido de 3 g/m² en infusión de tres horas) el día 1, citarabina 2 g/m² (infusión de una hora cada 12 horas) en los días 2 y 3, rituximab 375 mg/m² en los días -5 y 0, y tiotepa 30 mg/m² en infusión de 30 minutos el día 4, administrados en ciclos de 21 días hasta completar cuatro ciclos. Para la fase de consolidación, se emplea un acondicionamiento con carmustina (400 mg/m² el día -6) y tiotepa (5 mg/kg cada 12 horas en los días -5 y -4), seguido del Auto-TMO (7).

Tabla 1. Costo anual por pacientes con tiotepa en esquema MATRix para adultos inmunocompetentes con ECOG ≤ 3, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para auto-TMO.

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/)	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Tiotepa (Polvo para concentrado para solución para perfusión) 100 mg	5,800.00	<ul style="list-style-type: none"> • 30 mg/m² para terapia de inducción. • 5 mg/kg cada 12 horas en terapia de consolidación. 	18 viales	104,400

I.3 Justificación de la evaluación

El presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Enfoque Multicriterio (ETS-EMC) fue elaborado a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, mediante el Oficio N° 101-GRPR-ESSALUD-2025, en cumplimiento del artículo 13, numeral 13.8, y de la Décima Quinta Disposición Complementaria del Reglamento de Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, aprobada por el Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de Tiotepa en esquema MATRix como inducción y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea como consolidación para adultos inmunocompetentes con un ECOG ≤ 3 , con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de Tiotepa en esquema MATRix como inducción y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea como consolidación para adultos inmunocompetentes con un ECOG ≤ 3 , con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO formulada en la solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Población	Adultos con Linfoma No Hodgkin Primario del Sistema Nervioso Central
Intervención	TIOTEPA 30 mg/m ² /día cada 3 semanas x 4 ciclos esquema MATRix Y consolidación con 10 mg/kg durante trasplante de médula ósea autólogo (autoTMO)
Comparador	Esquema quimioterápico sin Tiotepa
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de respuesta completa • Sobrevida libre de progresión • Sobrevida global

El equipo metodológico evaluó la propuesta inicial de la IPRESS solicitante para verificar su adecuación a las directrices vigentes de la normativa de ETS-EMC. Asimismo, se revisaron guías de práctica clínica de instituciones relevantes en el manejo de

enfermedades neoplásicas, identificándose como principales referencias las guías de ESMO/EHA, NCCN, Canadá y España, lo que permitió delimitar la población beneficiaria y establecer las condiciones que determinarían la elegibilidad para la intervención propuesta. Posteriormente, se analizaron las fichas técnicas de los medicamentos incluidos en el esquema terapéutico, metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa, constatándose, salvo el caso de tiotepa, que las condiciones de uso establecidas en el PNUME no restringen su indicación para otras patologías. Finalmente, se revisó la literatura científica disponible para identificar los desenlaces clínicamente relevantes, determinándose como principales desenlaces subrogados la sobrevida libre de progresión.

Como parte del proceso de evaluación y con el objetivo de recoger las necesidades y expectativas del paciente que motivó la presente solicitud, se realizó una entrevista telefónica con la cuidadora de la paciente identificada con las iniciales MMP el 10 de abril de 2025. La cuidadora informó que la paciente se encuentra recibiendo esquema MATRix, habiendo culminado el segundo ciclo, y ya se ha recolectado la muestra de médula ósea para la fase de consolidación. Al ser consultada sobre los beneficios esperados con la terapia, manifestó el deseo de prolongar la supervivencia de la paciente y mejorar su calidad de vida, señalando además que no expresa preocupación particular respecto a los efectos adversos descritos para el esquema MATRix y la consolidación basada en auto-TMO (neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril/infecciones, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, cardiotoxicidad, coagulopatía/trombosis venosa profunda, alteraciones gastrointestinales, mucositis, neurotoxicidad aguda, e hiperglicemia).

Con la información recopilada, se llevó a cabo una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO, en la que participaron dos médicos hematólogos, uno de ellos con especialización en trasplante hematopoyético del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud. Durante esta sesión, se consensuó con los especialistas la definición de la población objetivo, las características de la intervención y del comparador, y se evaluaron los desenlaces relevantes. En relación con estos últimos, se identificó que la evidencia disponible no respaldaba el uso de la sobrevida libre de progresión como subrogado de la sobrevida global, por lo que se decidió que no formaría parte del conjunto de desenlaces a evaluar. No obstante, uno de los especialistas propuso considerar la tasa de respuesta posterior a la inducción como un desenlace clínicamente relevante, propuesta que fue aceptada por consenso. La versión validada de la pregunta PICO se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Adultos con ECOG \leq 3, inmunocompetentes*, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el trasplante autólogo de médula ósea [†]
Intervención	Metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (Esquema MATRix) [‡] en fase de inducción y carmustina [§] más tiotepa ^{**} seguida de trasplante autólogo de médula ósea (autoTMO) en fase de consolidación [¥] .
Comparador	Esquema estándar basado en quimioterapia de inducción con metrotexato a altas dosis [£] y citarabina [¢] , seguido de radioterapia de cerebro completo [¶] como tratamiento de consolidación.
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos grado 3 y 4 • Tasa de respuesta al final de la inducción • Alteración neurocognitiva

* Los pacientes con VIH con carga viral indetectable y CD4 \geq 200 serán considerados inmunocompetentes.

† Según las recomendaciones del *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, las contraindicaciones para el auto-TMO son: [Contraindicaciones relativas] (a) enfermedad cardíaca avanzada, definida por una fracción de eyección ventricular menor al 40%, presencia de arritmias ventriculares o derrames pericardíacos menores a 1 cm; (b) insuficiencia renal con depuración de creatinina inferior a 30 ml/min/m²; (c) enfermedad respiratoria con una capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono (DLCO) inferior al 40% del valor predicho; [Contraindicaciones absolutas] (d) embarazo; y (e) cirrosis.

‡ El esquema incluye metotrexato 3.5 g/m² (0.5 g/m² en 15 minutos, seguido de 3 g/m² en infusión de tres horas) el día 1; citarabina 2 g/m² (infusión de una hora, dos veces al día, cada 12 horas) los días 2 y 3; rituximab 375 mg/m² como infusión convencional los días -5 y 0; y tiotepa 30 mg/m² en infusión de 30 minutos el día 4. Se administran hasta cuatro ciclos, repetidos cada 21 días.

§ 400 mg/m² en el día - 6.

** 5 mg por kg cada 12 horas en los - 5 y - 4.

¥ El lapso del tiempo entre la inducción y la consolidación puede ser idealmente de 4 semanas.

£ Metrotexato: 3.5 g/m² (0.5 g/m² en 15 minutos, seguido de 3 g/m² en infusión de tres horas) el día 1.

¢ Citarabina 2 g/m² (infusión de 1 hora, dos veces al día, cada 12 horas) en los días 2 y 3.

¶ La irradiación de todo el cerebro debe ser por los campos laterales opuestos incluyendo las primeras dos vértebras cervicales y los dos tercios posteriores de las orbitas con 36 Gy, con la adición de 9 Gy como refuerzo en lecho tumoral de los pacientes con respuesta parcial, y con la protección de las orbitas después de los 30 Gy (o después de 36 Gy en caso de enfermedad intraocular).

III.1.1 Graduación de los desenlaces

Durante la definición de la pregunta PICO, se clasificaron los desenlaces según su relevancia para la toma de decisiones, siguiendo las recomendaciones del grupo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (24). Este proceso contó con la participación del equipo de trabajo responsable de la validación de la pregunta PICO. Los desenlaces se categorizaron en críticos, importantes y de importancia limitada.

Como parte del proceso de toma de decisiones para la elaboración de la ETS-EMC, se seleccionaron desenlaces críticos e importantes. Respecto a los desenlaces propuestos como subrogados, se identificó una revisión sistemática que evaluó la correlación entre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en esta patología; sin embargo, los valores de correlación de Spearman no cumplieron los requisitos establecidos por IQWiG para ser considerados válidos como desenlace subrogado (25). Respecto a la tasa de respuesta, no se encontraron estudios que evaluaran su correlación en la población analizada; no obstante, los clínicos consideraron su inclusión como desenlace importante, particularmente su medición tras la fase de inducción, criterio que también fue aceptado por el equipo metodológico.

Tabla 4. Gradación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevivencia global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos 3 y 4	Importante
Tasa de respuesta al final de la inducción	Importante
Alteración neurocognitiva	Importante

IV METODOLOGÍA

IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Con el objetivo de identificar evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de tiotepa en esquema MATRix para adultos inmunocompetentes con un ECOG ≤ 3 , con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para auto-TMO, se desarrolló una estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de Pubmed), EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL), Scopus, Web of Science (WoS), y LILACS. Se emplearon términos controlados y libres, de acuerdo con los tesauros correspondientes a cada base. Además, se realizó una búsqueda en el registro *ClinicalTrials.gov* para identificar ensayos clínicos relevantes. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de creación de cada base de datos hasta el 21 de abril de 2025.

Las estrategias de búsqueda detalladas empleadas para cada uno de los criterios abordadas en este informe se encuentran disponibles en el **Anexo 1b**.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con o sin metaanálisis, así como ensayos clínicos aleatorizados que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación conforme a lo establecido en el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” (26). Se incluyeron estudios publicados en español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. Se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos y otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), y supervisado por un revisor. Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de estudios y los motivos de exclusión de estudios durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **anexos 2 y 3**.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizó mediante herramientas para cada tipo de estudio. Este proceso fue realizado por un evaluador y verificada por un revisor metodológico. Para las revisiones sistemáticas se utilizó la herramienta AMSTAR-II (27), mientras que para los ECA se utilizó la herramienta RoB 1.0 de la Colaboración Cochrane (28). Para motivos de esta ETS-EMC y de acuerdo con el enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que fueron considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia fue determinada por un evaluador, siguiendo las directrices de la metodología GRADE (29), y la calificación fue verificada por un revisor metodológico. La certeza de la evidencia según esta metodología se basó en 6 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja”.

Teniendo en cuenta si la evidencia para un desenlace proviene de un ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación.

Cuando la evidencia para un desenlace proviene de estudios no aleatorizados, la valoración comienza con un nivel de certeza bajo, y puede aumentar si no se identifican limitaciones en los cinco aspectos de la certeza descritos previamente. Para ello, se evalúan los siguientes aspectos: magnitud del efecto, relación dosis-respuesta, o adecuada gestión de factores de confusión (30).

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se utilizó la tabla de resumen de evidencia y enunciados estandarizados para comunicar la certeza de los resultados según lo propuesto por el grupo GRADE (31).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Si la certeza de la evidencia fue la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza fue la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y para la recomendación según metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ...”</i>
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ...”</i>
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ...”</i>
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”</i>
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud relativa del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a los umbrales clínicos establecidos por la agencia alemana de evaluación de tecnologías sanitarias *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), los cuales corresponden a umbrales fijos establecidos previamente a la formulación de la recomendación, con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones (32).

El tamaño del efecto fue cuantificado a través de medidas relativas como riesgo relativo (RR), Hazard Ratio (HR) u Odds Ratio (OR), junto con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se establecieron umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado” y “grande” para cada desenlace crítico e importante. Para ser incluido en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría correspondiente. Cada umbral se definió en base a las características del desenlace a evaluar: si el desenlace es dicotómico, si es un desenlace numérico no reportado por pacientes y si es un desenlace numérico reportado por pacientes; además de la relevancia del desenlace a evaluar: si es un desenlace crítico o un desenlace importante; y, por último, el nivel de certeza de evidencia medida según la metodología GRADE (“muy baja”, “baja”, “moderada” y “alta”). Cuando el nivel de certeza de la evidencia para un desenlace fue “muy baja”, no se determinó la magnitud del efecto debido a que los resultados son muy inciertos y se categorizó como una magnitud de efecto “no cuantificable”.

De acuerdo con las características de los desenlaces, se ha establecido diferentes umbrales a considerar para cuantificar la magnitud de efecto. Para mayor detalle de los umbrales fijos establecidos por IQWiG, se puede consultar el **Anexo 1c**.

IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes, así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 21 de abril de 2025. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Los recursos necesarios para la incorporación de tiotepa en esquema MATRix como inducción y carmustina más tiotepa seguido de Auto-TMO para adultos inmunocompetentes con un ECOG ≤ 3 , con linfoma no Hodgkin primario del sistema

nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para auto-TMO, fueron estimados mediante un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador, incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Para este propósito, se empleó un modelo estático con un horizonte temporal de 365 días, basado en una estimación de costos *bottom-up* y un enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron índices inflacionarios ni tasas de descuento, ni se realizó un análisis de sensibilidad. En este contexto, se llevaron a cabo los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Los distintos estados de la enfermedad en la población definida por la PICO se conceptualizaron mediante la revisión de guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias y otros documentos emitidos por el Ministerio de Salud (MINSA) y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), complementada con evidencia adicional. Posteriormente, el mapa conceptual del modelo de enfermedad fue discutido con los expertos solicitantes de la ETS para su ajuste y validación.
- **Paso 2:** Se consultaron guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias y otros documentos vigentes del MINSA y el INEN para identificar los procedimientos, insumos y medicamentos necesarios en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las variantes clínicas definidas. Esta revisión se complementó con la consulta al experto solicitante de la ETS para validar y precisar la información recopilada.
- **Paso 3:** Con el apoyo de los expertos que solicitaron la ETS, se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración de los procedimientos, insumos y medicamentos requeridos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada variante clínica identificada.
- **Paso 4:** La valorización de cada procedimiento, insumo y medicamento requerido para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las variantes clínicas establecidas se realizó en etapas. Inicialmente, se revisaron los costos en fuentes públicas oficiales, como el MINSA y el SIS, y posteriormente se consultaron los costos en la IPRESS u organización solicitante de la ETS. Cuando el modelo de enfermedad incluyó prestaciones no costeadas en la fuente principal, se recurrió a otras fuentes oficiales disponibles.
- **Paso 5:** En los casos en que el procedimiento médico, insumo o medicamento no contara con un costo registrado, este se determinó conforme a la Resolución

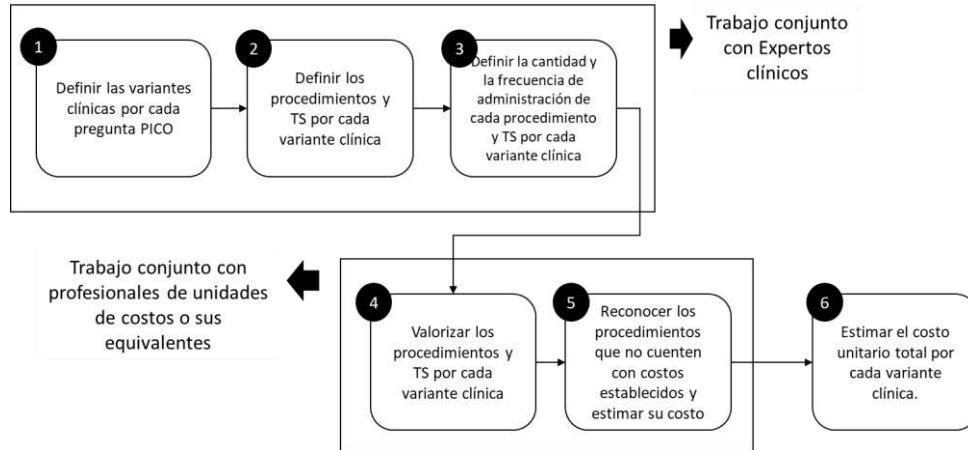
Ministerial N.º 1032-2019-MINSA, que aprueba el Documento Técnico “Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud”, complementado con precios de mercado.

- **Paso 6:** En esta etapa se calculó el producto de los costos unitarios por las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, y se sumaron los valores resultantes para estimar el costo unitario total de cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otro.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos, se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



IV.4 Costo-efectividad

Con el fin de obtener datos sobre los resultados de costo-efectividad a nivel local (Perú) para el uso de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguido de auto-TMO en los pacientes adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el auto-TMO, se realizó un búsqueda de evaluaciones económicas realizadas por DIGEMID.

Además, se realizó una consulta en las páginas web de agencias regionales de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), incluyendo el Instituto de *Evaluación Tecnológica en Salud* (IETS) de Colombia, la *Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud* (CONITEC) de Brasil, el *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria* (IECS) de Argentina, la *Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud* (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la *Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas* (BRISA).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad del uso de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina más tiotepa

seguido de auto-TMO en los pacientes adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el auto-TMO. La búsqueda se realizó el 21 de abril de 2025 y se incluyeron términos relacionados con la población, intervención y costo-efectividad. La estrategia puede ser consultada en el **Anexo 1e**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación, priorizando estudios latinoamericanos y que cumplieran con la pregunta PICO.

IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para obtener evidencia respecto a la carga de enfermedad, se consultó información del *Global Burden of Disease* (GBD) (9), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el *Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades* (CDC-Perú) (33). Asimismo, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) utilizando términos relacionados con la población y la carga de enfermedad como “*burden of disease*” y “*DALY*”.

Para evaluar la necesidad clínica de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguido de auto-TMO en los pacientes adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el auto-TMO, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para enfermedades neoplásicas (34). Asimismo, se consultaron las guías clínicas internacionales de la NCCN y ESMO/EHA para identificar alternativas terapéuticas recomendadas para esta población.

Finalmente, la evaluación del impacto de la equidad en salud del uso de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguido de auto-TMO en los pacientes adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el auto-TMO, fue realizada a través de una búsqueda de estudios sobre equidad en MEDLINE (a través de PubMed), considerado a la población objetivo, la intervención y la equidad, priorizando estudios locales o regionales. La estrategia de búsqueda se encuentra en el **Anexo 1f**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Esta evaluación de ETS-EMC analizó la terapia de adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el auto-TMO.

La guía de la NCCN recomienda como régimen de inducción preferido, la combinación de metrotexato con rituximab, o con rituximab y temozolamida, permitiendo el uso de biosimilares de rituximab. El esquema MATRix también se considera una opción recomendada. Para la consolidación, se sugiere el auto-TMO, con terapia puente basada en tiotepa; la radioterapia holocraneal también se incluye como alternativa de consolidación (6).

La guía ESMO/EHA recomienda el esquema MATRix en pacientes sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el auto-TMO. También reconoce como alternativa la combinación de metrotexato y citarabina, dado que ha mostrado superioridad frente a la monoterapia con metrotexato (18). Para la fase de consolidación, establece como estrategia preferida la terapia puente con tiotepa seguida de auto-TMO, aunque acepta el uso de radioterapia holocraneal en casos donde el trasplante no sea factible, considerándola aún una opción válida de consolidación (7).

Considerando que el comparador en la pregunta PICO corresponde a un esquema de inducción con metrotexato a altas dosis y citarabina, seguido de radioterapia como consolidación que son recomendadas por guías internacionales, el grupo de trabajo concluyó, por mayoría, que **“existe alternativa terapéutica”** disponible.

V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 820 artículos en seis bases de datos (MEDLINE/PubMed, Embase, CENTRAL, Scopus, WoS y LILACS) durante la búsqueda de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados. Tras eliminar 392 duplicados, se tamizaron 428 artículos por título y resumen, de los cuales se excluyeron 365. Se evaluaron 64 estudios en texto completo, y se excluyeron 61 por no cumplir con los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron tres estudios correspondientes a las fases de inducción, consolidación y seguimiento a siete años del ensayo clínico denominado “IELSG32”. Los detalles del proceso se presentan en los **Anexos 3 y 4**.

B. Características de los estudios identificados

ECA Fase II (Ferrerri, et al.) (NCT01011920) (35–37)

El ensayo IELSG32 es un ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, de fase II conducido por el *International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG) en 23 centros ubicados en Alemania, Italia, Suiza y el Reino Unido. El estudio tuvo dos objetivos principales: a) evaluar el beneficio clínico de añadir rituximab, con o sin tiotepa, al régimen base de metotrexato y citarabina, y b) comparar la eficacia y neurotolerancia de la quimioterapia a altas dosis seguida de auto-TMO frente a la radioterapia holocraneal como tratamiento de consolidación. Debido a su diseño en dos fases, los resultados del ensayo IELSG32 fueron presentados en tres publicaciones: una sobre la primera aleatorización (35), otra sobre la segunda (36), y una tercera con el seguimiento a siete años (37).

Procedimientos realizados en la etapa de inducción (primera aleatorización)

Entre noviembre de 2009 y marzo de 2015 se reclutaron pacientes con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, confirmado por estudio histológico o citológico y localizado en parénquima encefálico, líquido cefalorraquídeo, nervios craneales u ojos. Se incluyeron adultos de 18 a 65 años con estados funcional ECOG 0 – 3, y de 66 a 70 años con ECOG 0 – 2. La aleatorización se realizó en un ensayo clínico de fase II, orientado a evaluar la eficacia y seguridad preliminar antes de avanzar a una fase III confirmatoria. El análisis se basó en un diseño estadístico de A’Hern-Fleming en una sola etapa, utilizado para determinar el tamaño muestral y los criterios de decisión sin análisis intermedios. Mientras que la “fase II” hace referencia al estadio del desarrollo clínico (dentro de la clasificación de ensayos del I a IV), el término “A’Hern-Fleming de una sola etapa” alude a la estrategia estadística aplicada a un diseño paralelo con múltiples brazos y una única evaluación. Por lo tanto, se consideró una hipótesis nula de una tasa máxima de remisión

completa del 45% (P0) y una alternativa de una tasa mínima clínicamente relevante del 65% (P1). Bajo un error alfa unilateral del 5% y un poder del 80%, se estimaron inicialmente 42 pacientes por grupo. Posteriormente, los autores modificaron el diseño: redujeron el alfa de 0.10 a 0.05 y aumentaron el poder al 95%, manteniendo la prueba unilateral, lo que requirió un mínimo de 52 pacientes por grupo y amplió el tamaño total del ensayo en más de 200 sujetos. Los participantes fueron asignados a tres grupos: 75 recibieron metotrexato más citarabina (grupo A), 74 recibieron metotrexato, citarabina y rituximab (grupo B), y 78 recibieron metotrexato, citarabina, rituximab y tiotepa (grupo C). Para este análisis se consideraron únicamente los grupos A y C. En el grupo A no hubo exclusiones tras la aleatorización; en el grupo C se excluyeron tres casos por diagnóstico incorrecto, neoplasia concomitante o inicio de tratamiento antes del registro, resultando finalmente en 75 pacientes en cada grupo. Todos los participantes pudieron completar cuatro ciclos de tratamiento asignado, y los eventos adversos se documentaron por número de ciclos administrados.

Procedimientos realizados en la etapa de consolidación (segunda aleatorización)

Tras completar la terapia de inducción, 46 pacientes del grupo A y 66 del grupo C presentaron enfermedad estable, respuesta parcial o completa, siendo elegibles para la segunda fase del estudio, cuyo objetivo principal fue evaluar la sobrevida libre de progresión (SLP) a dos años. Se empleó nuevamente un diseño de fase II de A'Hern-Fleming, con una P0 de SLP del 65%, una P1 del 85%, un error alfa unilateral del 5% y un poder estadístico del 80%, lo que requería 31 pacientes por grupo. Antes de la aleatorización, se excluyeron 11 participantes del grupo A (dos por movilización hematopoyética inadecuada, tres por condiciones clínicas desfavorables, dos por rechazo, dos por violación del protocolo y dos por otras causas) y 18 del grupo C (cinco por movilización hematopoyética inadecuada, cuatro por condiciones clínicas desfavorables, tres por rechazos, una violación del protocolo y cinco por otras razones). Finalmente, 35 pacientes del grupo A y 48 del grupo C avanzaron a la segunda aleatorización, junto con los que respondieron en el grupo B, sumando 118 participantes. Esto se distribuyeron equitativamente: 59 fueron asignados al grupo D (radioterapia holocraneana) y 59 al grupo E (quimioterapia con tiotepa y carmustina seguida Auto-TMO). El grupo D incluyó 17 pacientes del grupo A (metotrexato más citarabina), 17 del B (metotrexato, citarabina y rituximab) y 25 del C (metotrexato, citarabina, rituximab y tiotepa); el grupo E, 18 del A, 18 del B y 23 del C. En esta fase, todos los pacientes recibieron la intervención asignada, y los eventos adversos se registraron por paciente tratado, no por ciclo administrado.

Las características principales del estudio se pueden observar en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos.

		Ferreri et al, 2016, 2017 y 2022 (35–37)	
Registro		NCT01011920	
Diseño / fase		Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase II	
Lugar / periodo de enrolamiento		Ensayo clínico multicéntrico conducido por el <i>International Extranodal Lymphoma Study Group</i> (IELSG) en 23 centros ubicados en Alemania, Italia, Suiza y el Reino Unido. El reclutamiento se inició en noviembre de 2009 y concluyó en marzo de 2015. El estudio incluyó dos fases de aleatorización para evaluar, en primer lugar, el tratamiento de inducción y, posteriormente, el de consolidación. En la primera fase, 227 participantes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento. Aquellos que alcanzaron respuesta completa, parcial o enfermedad estable fueron considerados para la segunda aleatorización. Un total de 118 participantes cumplieron con estos criterios.	
1° Aleatorización	Participantes	Grupo MATRix (n = 75) Mediana de la edad de los participantes: • 57 (53 – 62) Sexo de los participantes: • Hombres (61%) • Mujeres (39%) Lesiones profundas (85%) Involucramiento meníngeo (25%) Histología (células B difusas) (100%)	Grupo Metrotexato – Citarabina (n = 75) Mediana de la edad de los participantes: • 58 (50 – 64) Sexo de los participantes: • Hombres (61%) • Mujeres (39%) Lesiones profundas (77%) Involucramiento meníngeo (20%) Histología (células B difusas) (100%)
	Intervención	Rituximab 375 mg/m ² en infusión convencional (día -5 y 0), metrotexato 3.5 g/m ² (0.5 g/m ² en 15 minutos + 3 g/m ² en infusión de 3 horas) día 1, citarabina 2 g/m ² en infusión de 1 hora dos veces al día (día 2 y 3), tiotepa 30 mg/m ² en infusión de 30 min en el día 4.	
	Comparador	Metrotexato 3.5 g/m ² (0.5 g/m ² en 15 minutos + 3 g/m ² en infusión de 3 horas) día 1, citarabina 2 g/m ² en infusión de 1 hora dos veces al día (día 2 y 3).	
	Desenlaces reportados (seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión completa al final de la inducción. • Eventos adversos (tiempo de seguimiento no reportado). • Sobrevida global (2 años). • Tasa de recaída (2 años). • Neurotoxicidad (2 años). 	
2° Aleatorización	Participantes	Grupo Tiotepa y Auto-TMO (n = 59) Mediana de la edad de los participantes: • 58 (51 – 60) Sexo de los participantes: • Hombres (51%) • Mujeres (49%)	Grupo Radioterapia (n = 59) Mediana de la edad de los participantes: • 58 (51 – 63) Sexo de los participantes: • Hombres (69%) • Mujeres (31%) Lesiones profundas (83%)

		Ferreri et al, 2016, 2017 y 2022 (35–37)	
		Lesiones profundas (73%) Involucramiento meníngeo (24%) Histología (células B difusas) (100%)	Involucramiento meníngeo (21%) Histología (células B difusas) (100%)
	Intervención	Carmustina 400 mg/m ² en solución salina de 500 ml en infusión de 1 hora (día - 6); tiotepa 5 mg/kg en solución salina 250 ml en solución salina e infusión de 2 horas cada 12 horas (día - 5 y - 4); reinfusión de células madre de sangre periférica $\geq 5 \times 10^6$ CD34 ⁺ células/kilo (día 0)	
	Comparador	Radioterapia holocraneana con 36 gray en el caso de respuesta completa a la quimioterapia primaria o la misma dosis seguida de un refuerzo en lecho tumoral de 9 gray con un margen de 1 – 2 cm alrededor de la lesión residual (total de radiación de 45 gray) en pacientes que alcanzaron respuesta parcial y enfermedad estable después de la quimioterapia.	
	Desenlaces reportados (seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de progresión (2 años). • Eventos adversos (tiempo de seguimiento no reportado). • Tasa de recaída (2 años). • Neurotoxicidad. 	
	Financiamiento	El ensayo IELSG32 fue financiando en parte por las subvenciones de la <i>Agenzia Italiana del Farmaco</i> (Ricerca Indipendente FARM00FS3Y), <i>Cancer Research UK</i> , <i>Oncosuisse</i> (KLS 02399-02-2009) y el <i>Swiss National Science Foundation</i> (31003B_132924).	

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

El ensayo IELSG32 (NCT01011920) es un estudio clínico aleatorizado, de fase II y de etiqueta abierta, que evaluó la eficacia de añadir rituximab, con o sin tiotepa, al régimen de metrotexato y citarabina como terapia de inducción, así como la eficacia y neurotoxicidad de la quimioterapia a altas dosis seguida de auto-TMO frente a radioterapia holocraneal como tratamiento de consolidación. Para esta evaluación (ETS-EMC), se consideraron los resultados del seguimiento a dos años. En cuanto a los desenlaces continuos, como calidad de vida y función neurocognitiva, se emplearon los datos publicados a siete años, ya que no se encontraban disponible en las publicaciones correspondientes al seguimiento de dos años.

En relación con el desenlace de sobrevida global, el ensayo IELSG32 presenta resultados para las fases de inducción y consolidación, con un seguimiento mínimo de dos años. La certeza de la evidencia sobre la sobrevida global asociada a la terapia de inducción se determinó como “baja”. Se redujo un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que el estudio no fue diseñado para comparar grupos entre sí, y el cálculo del poder estadístico se realizó con base en las hipótesis específicas

de cada fase, no para contrastes directos entre tratamientos. Además, se efectuaron análisis interinos no previstos en el protocolo, lo que llevó al aumento del tamaño muestral sin ajustes reportados por multiplicidad de análisis. También se redujo un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta, dado que los resultados presentados a los dos años provienen de la primera aleatorización donde el estudio compara las terapias de inducción de interés para la PICO evaluada, pero la terapia de consolidación recibida es diferente a la PICO evaluada.

La certeza de la evidencia sobre la sobrevida global según la terapia de consolidación fue calificada como “muy baja”. Se redujeron dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza del HR cruzó más de un umbral de imprecisión, lo que indica una alta incertidumbre en la estimación del efecto. Adicionalmente, se redujo un nivel adicional por evidencia indirecta, dado que este desenlace reporta resultados de la segunda aleatorización donde el estudio compara las terapias de consolidación de interés para la PICO evaluada, pero la terapia de inducción recibida es diferente a la PICO evaluada.

Para el desenlace calidad de vida, se calificó la certeza de la evidencia como “muy baja”. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza de la DME atravesó un umbral de imprecisión. Asimismo, se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo. El diseño de etiqueta abierta introduce riesgo de sesgos de realización y detección, ya que el conocimiento de la intervención por parte de los participantes y evaluadores puede influir subjetivamente en las respuestas y clasificación de los resultados. Además, existe sesgo de desgaste, dado que solo una proporción reducida de los pacientes incluidos en la segunda aleatorización completó las evaluaciones de calidad de vida, lo que limita la validez de los resultados obtenidos.

Para los desenlaces de eventos adversos serios y eventos adversos grado 3 y 4, tanto en la fase de inducción como en la de consolidación, la certeza de la evidencia se vio afectada principalmente por el riesgo de sesgo. Se identificó un riesgo de sesgo de detección debido a que el estudio fue de etiqueta abierta, lo que implica que el conocimiento del tratamiento por parte de los participantes y evaluadores pudo un manejo diferenciado que impacte en el desarrollo de los eventos adversos evaluados. En el caso específico de la inducción, se identificaron riesgos adicionales relacionados con la suspensión del tratamiento antes de completar todos los ciclos, lo cual podría subestimar la frecuencia real de eventos adversos. Además, en el caso de los eventos adversos serios y eventos adversos 3 y 4 según consolidación Se

disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a evidencia indirecta, ya que la intervención evaluada no incluyó específicamente la fase de inducción definida en la pregunta PICO, sino que en la segunda aleatorización se consideraron pacientes con respuesta parcial, completa o estable al tratamiento, independientemente del esquema de inducción recibido.

El desenlace tasa de respuesta al final de la inducción fue calificado con certeza de la evidencia “moderada”. Se decidió disminuir un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, debido a que era de etiqueta abierta y el estudio permitió el uso de corticoides según el criterio del médico tratante. Esta variabilidad introduce incertidumbre sobre su posible influencia en la evaluación de la respuesta, considerando que los corticoides pueden reducir el tamaño tumoral (38). Además, el estudio no proporcionó un subanálisis para evaluar el impacto del uso de los corticoides en la tasa de respuesta.

Por otro lado, el desenlace “alteración neurocognitiva al final de la consolidación” fue evaluado mediante cuatro pruebas seleccionadas según las recomendaciones del *International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group* (IPCG), que identificó los dominios neurocognitivos más vulnerables en esta enfermedad: atención, función ejecutiva, memoria y destreza motora fina (39). El ensayo IELSG32 utilizó las pruebas “Digit Forward”, “WCST Perseveration Error”, “Complex Figure – Delayed Recall” y “Grooved Pegboard Test – Right Hand” para evaluar, respectivamente, cada uno de estos dominios. La certeza de la evidencia para el dominio de atención fue calificada como “muy baja”, tras reducir un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza de las DME cruzaba un nivel de imprecisión, y dos niveles de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, dado que el diseño de etiqueta abierta y la alta pérdida de participantes (alrededor del 50%) en la evaluación final, lo que sugiere posibles sesgos de detección y desgaste. Para la función ejecutiva, memoria y destreza motora fina, la certeza de la evidencia se calificó como “baja” tras una disminución de dos niveles por riesgo de sesgo, siguiendo los mismos criterios aplicados al dominio de atención.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo, realizada mediante la herramienta RoB 1.0, se presentan en el **Anexo 4**.

D. Principales resultados

Los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico se describen a continuación. Se consideraron los datos disponibles hasta el punto de corte de

seguimiento especificado en el protocolo. Dado que no se reportaron resultados sobre calidad de vida y alteración neurocognitiva para ese periodo, se incluyeron los datos publicados en el análisis post hoc a los siete años. El equipo metodológico empleó el software RevMan para calcular medidas de efecto no reportadas directamente en el estudio, siempre que se dispusiera de los datos necesarios. Asimismo, se utilizó el programa GRADEpro para estimar las diferencias absolutas.

1. **Sobrevida global a los 30 meses**

1.1 **Sobrevida global al finalizar la terapia de inducción brindada, independientemente de la consolidación a los 30 meses**

Con una mediana de seguimiento de 30 meses, en el grupo que recibió metrotexato y citarabina (grupo A), fallecieron 48 de 75 pacientes (64%), mientras que en el grupo que recibió metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (grupo C), fallecieron 25 de 75 (33.3%). El estudio comparó ambos grupos y reportó un HR de 0.41 (IC95%: 0.25 – 0.68). La diferencia absoluta de riesgo fue de 298 muertes menos por cada 1000 personas (de 415 menos a 139 menos).

La certeza de la evidencia para el desenlace de sobrevida global al finalizar la terapia de inducción se calificó como “baja”. Los resultados sugieren un beneficio en la sobrevida al emplear la terapia de inducción MATRix en comparación con la inducción basada únicamente en metrotexato a altas dosis y citarabina.

1.2 **Sobrevida global al finalizar la terapia de consolidación brindada, independientemente de la inducción a los 30 meses**

Con una mediana de seguimiento de 30 meses, en el grupo que recibió tiotepa y carmustina seguido de auto-TMO, 17 de 58 pacientes fallecieron, mientras que en el grupo que recibió radioterapia como consolidación, 9 de 55 fallecieron. El estudio comparó ambos grupos y reportó un HR de 1.67 (IC95%: 0.86 – 3.23). La diferencia absoluta estimada fue de 94 más por cada 1000 personas (de 21 menos a 275 más).

La certeza de la evidencia para el desenlace sobrevida global al finalizar la terapia de consolidación se calificó como “muy baja”, lo que indica que el efecto observado al comparar tiotepa más carmustina seguida

de auto-TMO frente a radioterapia como terapia de consolidación es incierto.

2. Calidad de vida a los 88 meses

Con un seguimiento de 88 meses, 51 de los 118 pacientes incluidos en la segunda aleatorización completaron el cuestionario EORTC QLQ para evaluar la calidad de vida. El grupo que recibió carmustina más tiotepa seguida de auto-TMO presentó una media de 2.78 ± 2.08 puntos ($n = 21$), mientras que el grupo tratado con radioterapia como consolidación obtuvo una media de 0.38 ± 2.40 puntos ($n = 30$). El equipo metodológico estimó una DME de 1.04 (IC95%: 0.44 – 1.63).

La certeza de la evidencia para el desenlace “calidad de vida” fue considerada como “muy baja”. En otras palabras, el efecto en la calidad de vida, al brindar carmustina más tiotepa seguida de auto-TMO en lugar de radioterapia como terapia de consolidación, es muy incierto.

3. Eventos adversos serios

El equipo metodológico consideró apropiado, como en el caso del desenlace sobrevida global, presentar los resultados de eventos adversos diferenciados por terapia de inducción y consolidación. Se priorizaron aquellos con una incidencia superior al 1%, incluyendo neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril/infección y hepatotoxicidad. Además, como el estudio no reportó específicamente los datos para eventos adversos serios se tomó en consideración la sumatoria de los eventos adversos grado 4 y 5 reportados en el estudio.

3.1 Eventos adversos serios al finalizar la inducción

En la fase de inducción, el estudio reportó los eventos adversos utilizando como denominador el número de cursos administrados, y no el número de pacientes. Cada paciente podía recibir hasta cuatro cursos. En el grupo A (metrotexato y citarabina), 42 pacientes completaron cuatro cursos, tres recibieron tres, 16 recibieron dos y 14 solo uno, sumando un total de 223 cursos. En el grupo C (metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa), 63 pacientes recibieron cuatro cursos, cuatro recibieron tres, dos recibieron dos y seis solo uno, con un total de 274 cursos. En relación con los eventos adversos serios por curso en el grupo C frente al grupo A, se registraron: neutropenia (153/274 vs

99/223), trombocitopenia (220/274 vs 116/223), anemia (14/274 vs 9/223), neutropenia febril/infección (3/274 vs 16/223) y hepatotoxicidad (1/274 vs 6/223). Los RR fueron 1.26 (IC95%: 1.05 – 1.51), 1.40 (IC95%: 1.21 – 1.62), 1.27 (IC95%: 0.56 – 2.87), 0.15 (IC95%: 0.05 – 0.52) y 0.14 (IC95%: 0.02 – 1.12), respectivamente.

La certeza de la evidencia para neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril/Infección y hepatotoxicidad fue “muy baja”, “baja”, “muy baja”, “baja” y “muy baja”, respectivamente.

Tabla 7. Eventos adversos serios según terapia de inducción reportados con mayor frecuencia por el ensayo IELSG32.

Eventos Adversos Serios*	MATRix Grupo C (n = 274)	Metrotexato + Citarabina Grupo A (n = 223)
Neutropenia	153/274	99/223
Trombocitopenia	200/274	116/223
Anemia	14/274	9/223
Neutropenia febril/infección	3/274	16/223
Hepatotoxicidad	1/274	6/223

* Los eventos adversos serios son la sumatoria de los eventos de grado 4 y 5.

3.2 Eventos adversos serios al finalizar la consolidación

Para los eventos adversos serios registrados durante la fase de consolidación, el estudio utilizó como denominador el número total de personas tratadas. En el grupo que recibió carmustina más tiotepa seguido de auto-TMO, comparado con el grupo que recibió radioterapia como terapia de consolidación, se reportaron los siguientes eventos: neutropenia (51/58 vs 3/55), trombocitopenia (52/58 vs 1/55), anemia (2/58 vs 0/55), neutropenia febril/infección (5/58 vs 0/55) y hepatotoxicidad (1/58 vs 0/55). Los RR correspondientes fueron 16.12 (IC95%: 5.34 – 48.64), 49.31 (IC95%: 7.06 – 344.52), 4.75 (IC95%: 0.23 – 96.69), 10.44 (IC95%: 0.59 – 184.49) y 2.85 (IC95%: 0.12 – 68.45), respectivamente.

La certeza de la evidencia para neutropenia y trombocitopenia fue “baja”, y “muy baja” para anemia, neutropenia febril/infección y hepatotoxicidad.

Tabla 8. Eventos adversos serios según terapia de consolidación reportados con mayor frecuencia por el ensayo IELSG32.

Eventos Adversos Serios*	Carmustina + tiotepa seguida de Auto-TMO (n = 58)	Radioterapia (n = 55)
Neutropenia	51/58	3/55
Trombocitopenia	52/58	1/55
Anemia	2/58	0/55
Neutropenia febril/infección	5/58	0/55
Hepatotoxicidad	1/58	0/55

* Los eventos adversos serios son la sumatoria de los eventos de grado 4 y 5.

4. Eventos adversos 3 y 4

De manera análoga a los eventos adversos serios, se decidió reportar los eventos adversos por fase de inducción y consolidación, priorizando los mismos eventos ya considerados en los eventos adversos serios.

4.1 Eventos adversos 3 y 4 al finalizar la inducción

Para los eventos 3 y 4 registrados para la fase de inducción, el estudio también utilizó como denominador el número de cursos administrados. Por lo que, el número de eventos adversos 3 y 4 por cursos administrados del grupo C (metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa) frente al grupo A (metrotexato y citarabina), fueron: neutropenia (184/274 vs 117/223), trombocitopenia (227/274 vs 159/223), anemia (130/274 vs 72/223), neutropenia febril/infección (45/274 vs 42/223), y hepatotoxicidad (20/274 vs 26/223). Los RR fueron 1.28 (IC95%: 1.10 – 1.49), 1.16 (IC95%: 1.05 – 1.28), 1.47 (IC95%: 1.17 – 1.84), 0.87 (IC95%: 0.60 – 1.28), y 0.63 (IC95%: 0.36 – 1.09), respectivamente.

La certeza de la evidencia fue calificada como “baja” para neutropenia y anemia, y como “muy baja” para trombocitopenia, neutropenia febril/infección y hepatotoxicidad.

Tabla 9. Eventos adversos 3 y 4 según terapia de inducción reportados con mayor frecuencia por el ensayo IELSG32.

Eventos Adversos 3 y 4	MATRix (n = 274)	Metrotexato + Citarabina (n = 223)
Neutropenia	184/274	117/223
Trombocitopenia	227/274	159/223

Anemia	130/274	72/223
Neutropenia febril/infección	45/274	42/223
Hepatotoxicidad	20/274	26/223

4.2 **Eventos adversos 3 y 4 al finalizar la consolidación**

Con respecto a los eventos adversos 3 y 4, el grupo que recibió carmustina más tiotepa seguido de auto-TMO comparado con el que recibió radioterapia como terapia de consolidación, reportaron los siguientes eventos: neutropenia (56/58 vs 4/55), trombocitopenia (56/58 vs 2/55), anemia (19/58 vs 2/55), neutropenia febril/infección (15/58 vs 1/55) y hepatotoxicidad (4/58 vs 1/55). Los RR fueron 13.28 (IC95%: 5.16 – 34.15), 26.55 (IC95%: 6.81 – 103.59), 9.01 (IC95%: 2.20 – 36.88), 14.22 (IC95%: 1.94 – 104.99) y 3.79 (IC95%: 0.44 – 32.89). La certeza de la evidencia fue “baja” para neutropenia, trombocitopenia, y anemia, y “muy baja” para neutropenia febril y hepatotoxicidad.

Tabla 10. Eventos adversos 3 y 4 según terapia de consolidación reportados con mayor frecuencia por el ensayo IELSG32.

Eventos Adversos 3 y 4	Carmustina + tiotepa seguida de Auto-TMO (n = 58)	Radioterapia (n = 55)
Neutropenia	56/58	4/55
Trombocitopenia	56/58	2/55
Anemia	19/58	2/55
Neutropenia febril/infección	15/58	1/55
Hepatotoxicidad	4/58	1/55

5. **Tasa de respuesta al final de la inducción**

Al finalizar los cursos de quimioterapia, 17 de 75 pacientes (23%) en el grupo A y 37 de 75 (49%) en el grupo C lograron respuesta completa; además, 23 en el grupo A y 28 en el grupo C presentaron respuesta parcial. Así, la respuesta total fue de 40 pacientes en el grupo A (IC95%: 42 – 64) y 65 en el grupo C (IC95%: 80 – 94). El estudio reportó un OR ajustado de 3.32 (IC95%: 1.64 – 6.72).

La certeza de la evidencia para la tasa de respuesta al final de la inducción fue calificada como “moderada”. Es probable que la administración de la terapia MATRix, en comparación con metrotexato y citarabina, incremente la tasa de respuesta en 258 personas más por cada 1000 tratadas (de 119 más hasta 351 más).

6. **Alteración neurocognitiva**

La alteración neurocognitiva se evaluó mediante pruebas que abordaban los dominios identificados como más vulnerables en el linfoma primario del sistema nervioso central, según las recomendaciones del IPCG: atención, función ejecutiva, memoria y destreza motora fina (39). Para ello, se utilizaron las siguientes pruebas reportadas en el ensayo IELSG32: “Digit Forward” (atención), “WCST Perseveration Error” (función ejecutiva), “Complex Figure – Delayed Recall” (memoria) y “Grooved Pegboard Test – Right Hand” (destreza motora fina).

6.1 **Evaluación de la atención a través de la escala “Digit Forward” a los 88 meses**

Con un seguimiento medio de 88 meses, los pacientes que completaron la prueba de atención obtuvieron una media de -0.21 ± 1.51 puntos en el grupo tratado con carmustina más tiotepa seguido de auto-TMO ($n = 21$) y una media de 0.65 ± 3.73 puntos en el grupo que recibió radioterapia como consolidación ($n = 30$). El equipo metodológico calculó la DME, obteniendo un valor de -0.28 (IC95%: -0.84 a 0.28). No se identificaron estudios que validaran umbrales de relevancia clínica para este desenlace. La certeza de la evidencia para este desenlace fue considerada como “muy baja”. Por lo tanto, no se pudo determinar el efecto de este desenlace debido a la alta incertidumbre.

6.2 **Evaluación de la función ejecutiva a través de la escala “WCST Perseveration Error” a los 88 meses**

Los pacientes que completaron la evaluación de la función ejecutiva y recibieron tiotepa más carmustina seguido de auto-TMO obtuvieron una media de 10.00 ± 2.60 puntos, mientras que aquellos tratados con radioterapia como consolidación alcanzaron una media de -0.70 ± -6.30 . El equipo metodológico calculó la DME de 2.06 (IC95%: 1.36 a 2.75). No se identificaron estudios que establezcan umbrales de relevancia clínica para este desenlace. La certeza de la evidencia fue calificada como “baja”, lo que indica que los pacientes con tiotepa más trasplante podrían haber presentado puntajes mayores que aquellos que recibieron radioterapia como terapia de consolidación.

6.3 Evaluación de la memoria a través de la prueba “Rex Complex Figure – Delayed Recal” a los 88 meses

Los pacientes que completaron la prueba de memoria y recibieron tiotepa seguido de auto-TMO obtuvieron una media de 9.50 ± 4.09 puntos, mientras que aquellos que recibieron radioterapia como terapia de consolidación alcanzaron una media de -1.00 ± 4.00 puntos. Con base en estos datos, se calculó una DME de 2.56 (IC95%: 1.80 a 3.32). La certeza de la evidencia fue calificada como “baja”, lo que podría indicar que los pacientes que recibieron tiotepa más trasplante autólogo de médula ósea podrían haber obtenido puntajes superiores que los que recibieron radioterapia como terapia de consolidación.

6.4 Evaluación de la destreza motora fina a través de la prueba “Grooved Pegboard Test – Right Hand”

Los pacientes que completaron la prueba de destreza motora fina y recibieron tiotepa seguido de auto-TMO obtuvieron una media de 7.53 ± 2.5 puntos, mientras que aquellos que recibieron radioterapia como consolidación alcanzaron una media de 12.36 ± 4.47 puntos. A partir de estos datos, se calculó una DME de -1.25 (IC95%: -1.87 a -0.64). La certeza de la evidencia fue calificada como “baja”. Por lo que, podría ser que los pacientes que recibieron tiotepa seguido de auto-TMO obtuvieran puntajes menores que los que recibieron radioterapia como terapia de consolidación.

Tabla 11. Puntajes de las pruebas neurocognitivas realizadas en los grupos evaluados según el ensayo IELSG32.

Alteración Neurocognitiva	Carmustina + tiotepa seguida de Auto-TMO (n = 21)	Radioterapia (n = 30)
Digit Forward (Atención)	-0.21 ± 1.51	0.65 ± 3.73
WCST Perseveration Error (Función ejecutiva)	10.00 ± 2.60	-0.70 ± -6.3
Rex Complex Figure – Delayed Recal (Memoria)	9.50 ± 4.09	-1.00 ± 4.00
Grooved Pegboard Test – Right Hand (Destreza motora fina)	7.53 ± -2.5	12.36 ± 4.47

E. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE

Población: Adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primaria del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metotrexato ni para el trasplante autólogo de médula ósea.

Intervención: Esquema MATRiX en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea (autoTMO) en fase de consolidación.

Comparador: Esquema estándar basado en quimioterapia de inducción con metotrexato a altas dosis y citarabina, seguido de radioterapia de cerebro completo como tratamiento de consolidación.

Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:**
 - Según esquema de inducción, sin considerar la fase de consolidación: Ferreri et al, 2016 (35).
 - Según esquema de consolidación, sin considerar la fase de inducción: Ferreri et al, 2017 (36).
- **Calidad de vida:** Ferreri et al, 2022 (37).
- **Eventos adversos serios:**
 - Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia, Neutropenia febril/infecciones, y Hepatotoxicidad según esquema de inducción: Ferreri et al, 2016 (35).
 - Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia, Neutropenia febril/infecciones, y Hepatotoxicidad según esquema de consolidación: Ferreri et al, 2017 (36).
- **Eventos adversos 3 y 4:**
 - Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia, Neutropenia febril/infecciones, y Hepatotoxicidad según esquema de inducción: Ferreri et al, 2016 (35).
 - Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia, Neutropenia febril/infecciones, y Hepatotoxicidad según esquema de consolidación: Ferreri et al, 2017 (36).
- **Tasa de respuesta al final de la inducción:** Ferreri et al, 2016 (35).
- **Alteración neurocognitiva:**
 - Evaluación de la atención a través de la escala "Digit Forward": Ferreri et al, 2022 (37).
 - Evaluación de la función ejecutiva a través de la escala "WCST Perseveration Error": Ferreri et al, 2022 (37).
 - Evaluación de la memoria a través de la prueba "Rex Complex Figure – Delayed Recal": Ferreri et al, 2022 (37).
 - Evaluación de la destreza motora a través de la prueba "Grooved Pegboard Test – Righth Hand": Ferreri et al, 2022 (37).

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Esquema MATRiX en fase de inducción y carmustina + tiotepa con autoTMO en fase de consolidación	Comparación: Esquema estándar basado en metotrexato a altas dosis y citarabina, seguido de radioterapia de cerebro completo como consolidación	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
Sobrevida global (a los 30 meses)	CRÍTICO	Subgrupo según esquema de inducción, sin considerar la fase de consolidación Ferreri et al 2016 (n = 150)	25/75 (33.3%)	48/75 (64.0%)	HR 0.41 (0.25 a 0.68)	298 menos por 1,000 personas (de 415 menos a 139 menos)	⊕⊕○○ ^{a,b} Baja	Podría ser que los pacientes que fallezcan, al administrar la terapia de inducción MATRiX en comparación con la terapia a base de metotrexato a altas dosis y citarabina sin considerar la fase de consolidación administrada, disminuyan en 298 menos por cada 1000 personas (IC95%: de 415 menos a 139 menos).
		Subgrupo según esquema de consolidación, sin considerar	17/58 (29.3%)	9/55 (16.4%)	HR 1.67 (0.86 a 3.23)	94 más por 1,000 personas (de 21 menos a 275 más)	⊕○○○ ^{c,d} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace de supervivencia global, en relación con la terapia de consolidación sin considerar el esquema de inducción previo, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación

		fase de inducción Ferreri et al 2017 (n = 113)						del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
Calidad de vida [Evaluado con EORTC QLQ] (a los 88 meses)	CRÍTICO	Al final de la consolidación Ferreri et al 2022 (n = 51)	Media ± DE 2.78 ± 2.08 (n = 21)	Media ± DE 0.38 ± 2.40 (n = 30)	-	DME: 1.04 (0.44 a 1.63) [†]	⊕○○○ ^{e,f} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace calidad de vida es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
Eventos adversos serios (a los 30 meses)	CRÍTICO	Neutropenia según esquema de inducción	153/274**** (55.8%)	99/223**** (44.4%)	RR 1.26 (1.05 a 1.51) [‡]	115 más por 1,000 cursos de tratamiento (de 22 más a 226 más)	⊕○○○ ^{g,h} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace neutropenia como eventos adversos serios, en relación con la terapia de inducción administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
		Trombocitopenia según esquema de inducción	200/274**** (73.0%)	116/223**** (52.0%)	RR 1.40 (1.21 a 1.62) [‡]	208 más por 1,000 cursos de tratamiento (de 109 más a 323 más)	⊕⊕○○ ^{g,i} Baja	Podría ser que los pacientes con trombocitopenia como eventos adverso serio, al administrar terapia MATRix en comparación con la terapia a base de metotrexato a altas dosis y citarabina, aumenten en 208 más por cada 1000 cursos administrados (IC95%: de 109 más a 323 más).
		Anemia según esquema de inducción	14/274**** (5.1%)	9/223**** (4.0%)	RR 1.27 (0.56 a 2.87) [‡]	11 más por 1,000 cursos de tratamiento (de 18 menos a 75 más)	⊕○○○ ^{d,g} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace anemia como eventos adversos serios, en relación con la terapia de inducción administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
		Neutropenia febril/infecciones según esquema de inducción	3/274**** (1.1%)	16/223**** (7.2%)	RR 0.15 (0.05 a 0.52) [‡]	61 menos por 1,000 cursos de tratamiento (de 68 menos a 34 menos)	⊕⊕○○ ^j Baja	Podría ser que los pacientes con neutropenia febril/infección como evento adverso serio, al administrar terapia MATRix en comparación con la terapia a base de metotrexato a altas dosis y citarabina, disminuyan en 61



							menos por cada 1000 cursos administrados (IC95%: de 68 menos a 34 menos).
	Hepatotoxicidad según esquema de inducción	1/274**** (0.4%)	6/223**** (2.7%)	RR 0.14 (0.02 a 1.12) [‡]	23 menos por 1,000 cursos de tratamiento (de 26 menos a 3 más)	⊕○○○ ^{d,g} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace hepatotoxicidad como eventos adversos serios, en relación con la terapia de inducción administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
	Neutropenia según esquema de consolidación	51/58 (87.9%)	3/55 (5.5%)	RR 16.12 (5.34 a 48.64) [‡]	825 más por 1,000 personas (de 237 más a 1,000 más)	⊕⊕○○ ^{c,g} Baja	Podría ser que los pacientes con neutropenia como evento adverso serio, al administrar tiotepa más carmustina seguido de trasplante autólogo de médula ósea en comparación con la radioterapia como terapia de consolidación, aumenten en 825 más por cada 1000 personas (IC95%: de 237 más a 1000 más).
	Trombocitopenia según esquema de consolidación	52/58 (89.7%)	1/55 (1.8%)	RR 49.31 (7.06 a 344.52) [‡]	878 más por 1,000 personas (de 110 más a 1,000 más)	⊕⊕○○ ^{c,g} Baja	Podría ser que los pacientes con trombocitopenia como evento adverso serio, al administrar tiotepa más carmustina seguido de trasplante autólogo de médula ósea en comparación con la radioterapia como terapia de consolidación, aumenten en 878 más por cada 1000 personas (IC95%: de 110 más a 1000 más).
	Anemia según esquema de consolidación	2/58 (3.4%)	0/55 (0.0%)	RR 4.75 (0.23 a 96.69) [‡]	No calculable	⊕○○○ ^{c,d,g} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace anemia como eventos adversos serios, en relación con la terapia de consolidación administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.

		Neutropenia febril/infecciones según esquema de consolidación	5/58 (8.6%)	0/55 (0.0%)	RR 10.44 (0.59 a 184.49) [‡]	No calculable	⊕○○○ ^{c,d,j} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace neutropenia febril/infecciones como eventos adversos serios, en relación con la terapia de consolidación administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
		Hepatotoxicidad según esquema de consolidación	1/58 (1.7%)	0/55 (0.0%)	RR 2.85 (0.12 a 68.45) [‡]	No calculable	⊕○○○ ^{c,d,g} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace hepatotoxicidad como eventos adversos serios, en relación con la terapia de consolidación administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
Eventos adversos 3 y 4 (a los 30 meses)	IMPORTANTE	Neutropenia según esquema de inducción	184/274**** (67.2%)	117/223**** (52.5%)	RR 1.28 (1.10 a 1.49) [‡]	147 más por 1,000 cursos de tratamiento (de 52 más a 257 más)	⊕⊕○○ ^{g,i} Baja	Podría ser que los pacientes con neutropenia como evento adverso 3 y 4, al administrar terapia MATRix en comparación con la terapia a base de metotrexato a altas dosis y citarabina, aumenten en 147 más por cada 1000 cursos administrados (IC95%: de 52 más a 257 más).
		Trombocitopenia según esquema de inducción	227/274**** (82.8%)	159/223**** (71.3%)	RR 1.16 (1.05 a 1.28) [‡]	114 más por 1,000 cursos de tratamiento (de 36 más a 200 más)	⊕○○○ ^{d,g} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace trombocitopenia como eventos adversos 3 y 4, en relación con la terapia de inducción administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
		Anemia según esquema de inducción	130/274**** (47.4%)	72/223**** (32.3%)	RR 1.47 (1.17 a 1.84) [‡]	152 más por 1,000 cursos de tratamiento (de 55 más a 271 más)	⊕⊕○○ ^{g,i} Baja	Podría ser que los pacientes con anemia como evento adverso 3 y 4, al administrar terapia MATRix en comparación con la terapia a base de metotrexato a altas dosis y citarabina, aumenten en 152 más por cada 1000



							cursos administrados (IC95%: de 55 más a 271 más).	
		Neutropenia febril/infecciones según esquema de inducción	45/274**** (16.4%)	42/223**** (18.8%)	RR 0.87 (0.60 a 1.28) [‡]	24 menos por 1,000 cursos de tratamiento (de 75 menos a 53 más)	⊕○○○ ^{d,j} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace neutropenia febril/infecciones como eventos adversos 3 y 4, en relación con la terapia de inducción administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
		Hepatotoxicidad según esquema de inducción	20/274**** (7.3%)	26/223**** (11.7%)	RR 0.63 (0.36 a 1.09) [‡]	43 menos por 1,000 cursos de tratamiento (de 75 menos a 10 más)	⊕○○○ ^{d,g} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace hepatotoxicidad como eventos adversos 3 y 4, en relación con la terapia de inducción administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
		Neutropenia según esquema de consolidación	56/58 (96.6%)	4/55 (7.3%)	RR 13.28 (5.16 a 34.15) [‡]	893 más por 1,000 personas (de 303 más a 1,000 más)	⊕⊕○○ ^{c,g} Baja	Podría ser que los pacientes con neutropenia como evento adverso 3 y 4, al administrar carmustina más tiotepa seguido de trasplante autólogo de médula ósea en comparación a la radioterapia como terapia de consolidación, aumenten 893 más por cada 1000 personas (IC95%: de 303 más a 1000 más).
		Trombocitopenia según esquema de consolidación	56/58 (96.6%)	2/55 (3.6%)	RR 26.55 (6.81 a 103.59) [‡]	929 más por 1,000 personas (de 211 más a 1,000 más)	⊕⊕○○ ^{c,g} Baja	Podría ser que los pacientes con trombocitopenia como evento adverso 3 y 4, al administrar carmustina más tiotepa seguido de trasplante autólogo de médula ósea en comparación a la radioterapia como terapia de consolidación, aumenten 929 más por cada 100 personas (IC95%: de 211 más a 1000 más).

		Anemia según esquema de consolidación	19/58 (32.8%)	2/55 (3.6%)	RR 9.01 (2.20 a 36.88) [‡]	291 más por 1,000 personas (de 44 más a 1,000 más)	⊕⊕○○ ^{c,g} Baja	Podría ser que los pacientes con anemia como evento adverso 3 y 4, al administrar carmustina más tiotepa seguido de trasplante autólogo de médula ósea en comparación a la radioterapia como terapia de consolidación, aumenten 291 más por cada 1000 personas (IC95%: de 44 más a 1000 más).
		Neutropenia febril/infecciones según esquema de consolidación	15/58 (25.9%)	1/55 (1.8%)	RR 14.22 (1.94 a 104.99) [‡]	240 más por 1,000 personas (de 17 más a 1,000 más)	⊕○○○ ^{c,j} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace neutropenia febril/infecciones como eventos adversos 3 y 4, en relación con la terapia de consolidación administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
		Hepatotoxicidad según esquema de consolidación	4/58 (6.9%)	1/55 (1.8%)	RR 3.79 (0.44 a 32.89) [‡]	51 más por 1,000 personas (de 10 menos a 580 más)	⊕○○○ ^{c,d,g} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre el desenlace hepatotoxicidad como eventos adversos 3 y 4, en relación con la terapia de consolidación administrada, es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.
Tasa de respuesta al final de la inducción (a los 30 meses)	IMPORTANTE	Ferreri et al 2016 (n = 150)	65/75 (86.7%)	40/75 (53.3%)	OR 3.32 (1.64 a 6.72)	258 más por 1,000 personas (de 119 más a 351 más)	⊕⊕⊕○ ^k Moderado	Probablemente el número de personas con respuesta al final de la inducción, al administrar terapia MATRix en comparación con metrotexato a altas dosis y citarabina, aumente en 258 personas por cada 1000 personas (IC95%: de 119 más hasta 351 más).
Alteración neurocognitiva al final de la consolidación								
Evaluación de la atención a través de la escala "Digit Forward" (a los 88 meses)	IMPORTANTE	Ferreri et al 2022 (n = 51)	Media ± DE -0.21 ± 1.51 (n = 21)	Media ± DE 0.65 ± 3.73 (n = 30)		DME: -0.28 (-0.84 a 0.28) [†]	⊕○○○ ^{e,l} Muy baja	La certeza de la evidencia sobre la evaluación de la atención es muy baja. Esto indica una alta incertidumbre respecto a la estimación del efecto, con una probabilidad considerable de que el efecto real difiera sustancialmente del estimado en el estudio.

Evaluación de la función ejecutiva a través de la escala “WCST Perseveration Error” (a los 88 meses)	IMPORTANTE	Ferreri et al 2022 (n = 51)	Media ± DE 10.00 ± 2.60 (n = 21)	Media ± DE -0.70 ± (-6.3) (n = 30)	DME: 2.06 (1.36 a 2.75) [†]	⊕⊕○○ ^e Baja	Los pacientes que recibieron la terapia de intervención podrían haber obtenido puntuaciones superiores de la escala “WCST Perseveration Error”, que mide la función ejecutiva, en comparación al promedio de puntuaciones del grupo que recibió la terapia de comparación (IC95%: 1.36 a 2.75).
Evaluación de la memoria a través de la prueba “Rex Complex Figure – Delayed Recal” (a los 88 meses)	IMPORTANTE	Ferreri et al 2022 (n = 51)	Media ± DE 9.50 ± 4.09 (n = 21)	Media ± DE -1.00 ± 4.00 (n = 30)	DME: 2.56 (1.80 a 3.32) [†]	⊕⊕○○ ^e Baja	Los pacientes que recibieron la terapia de intervención podrían haber obtenido puntuaciones superiores de la escala “Complex Figure – Delayed Recal”, que mide la evaluación de la memoria, en comparación al promedio de puntuaciones del grupo que recibió la terapia de comparación (IC95%: 1.80 a 3.32).
Evaluación de la destreza motora fina a través de la prueba “Grooved Pegboard Test – Right Hand” (a los 88 meses)	IMPORTANTE	Ferreri et al 2022 (n = 51)	Media ± DE 7.53 ± (-2.5) (n = 21)	Media ± DE 12.36 ± 4.47 (n = 30)	DME: -1.25 (-1.87 a -0.64) [†]	⊕⊕○○ ^e Baja	Los pacientes que recibieron la terapia de intervención podrían haber obtenido puntuaciones menores de la escala “Grooved Pegboard Test – Right Hand”, que mide la evaluación de la destreza motora fina, en comparación al promedio de puntuaciones del grupo que recibió la terapia de comparación (IC95%: -1.87 a -0.64).

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; RR: Riesgo Relativo; OR: Odds Ratio, DME: Diferencia de Medias Estandarizada

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

**** El denominador son los cursos de tratamiento administrados.

† Las diferencias de medias estandarizada fueron calculadas por el equipo metodológico.

‡ Las medidas de efecto relativas fueron calculadas por el equipo metodológico con el uso de RevMan Web.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido al riesgo de sesgo, ya que el estudio no fue diseñado con potencia estadística para comparar entre grupos y se realizaron análisis interinos no previstos en el protocolo sin aplicar ajustes por análisis múltiples.
- Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a evidencia indirecta, ya que la intervención evaluada incluía la fase de inducción planteada en la pregunta PICO, pero no abordaba específicamente la consolidación.
- Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a evidencia indirecta, ya que la intervención evaluada no incluyó específicamente la fase de inducción definida en la pregunta PICO, sino que en la segunda aleatorización se consideraron pacientes con respuesta parcial, completa o estable al tratamiento, independientemente del esquema de inducción recibido.
- Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia debido a imprecisión, ya que el intervalo de confianza de la medida de efecto relativo atraviesa más de un umbral de imprecisión.
- Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia debido a riesgo de sesgo, ya que el diseño de etiqueta abierta del estudio introduce un alto riesgo de realización y de detección. Además, solo la mitad de los pacientes que participaron en la segunda aleatorización completaron la evaluación, lo que representa un riesgo elevado de desgaste.
- Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a imprecisión, ya que el intervalo de confianza de la diferencia de medias estandarizada atraviesa un umbral de imprecisión según IQWiG.
- Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a riesgo de sesgo. El diseño de etiqueta abierta introduce la posibilidad de sesgo de realización por posible manejo diferenciado.
- Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia debido a imprecisión, ya que el intervalo de confianza atraviesa más de un umbral de imprecisión.
- Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza de la diferencia de medias estandarizada cruza un umbral de imprecisión.



Investigar para proteger la salud

- j. Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia debido a riesgo de sesgo. El diseño de etiqueta abierta introduce la posibilidad de sesgo de realización por posible manejo diferenciado y existe un riesgo de sesgo poco claro porque el desenlace compuesto (neutropenia febril e infección) no se desagrega pudiendo tener pronósticos diferenciados por lo que la información es insuficiente para valorar el potencial de riesgo de otros sesgos.
- k. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a riesgo de sesgo, ya que el estudio reporta que durante la administración del tratamiento se administró corticoides a discreción de los médicos tratantes. Por lo que, no se conoce el impacto que esta terapia haya tenido en la respuesta del tumor al hacer la evaluación imagenológica.
- l. Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia debido a imprecisión, ya que el intervalo de confianza de la medida de efecto relativo atraviesa más de un umbral de imprecisión.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para la valoración de la certeza global de la evidencia, se consideró la menor calificación entre los desenlaces críticos. El desenlace de sobrevivencia global se dividió según la fase de inducción y consolidación, con niveles de certeza “baja” y “muy baja”, respectivamente. La calidad de vida fue calificada con certeza de la evidencia “muy baja” y, de manera similar, la mayoría de los eventos adversos serios también recibieron esta calificación. En consecuencia, la certeza global de la evidencia fue clasificada como “muy baja”.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática para identificar estudios que evaluaran las preferencias o el valor asignado a los desenlaces por parte de la población objetivo incluida en esta ETS-EMC. Adicionalmente, se realizó una entrevista telefónica con la cuidadora de la paciente identificada con las iniciales MMP, quien consideró relevantes todos los desenlaces presentados en esta evaluación, excepto la tasa de respuesta al final de la inducción, la cual fue incluida a solicitud del clínico tratante de la IPRESS. En consecuencia, los desenlaces seleccionados reflejan tanto la perspectiva de los pacientes como la de los profesionales de la salud involucrados.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se fundamentaron en los umbrales establecidos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (40).

Los umbrales de relevancia clínica utilizados se basaron en los criterios definidos por la metodología IQWiG:

- Para desenlaces dicotómicos:

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Otros desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo \geq 5%	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia estadística		< 0.90

- Para desenlaces continuos:

Magnitud de la diferencia de Medias Estandarizadas	Tipo de desenlace	
	Eventos adversos serios y desenlaces críticos	Eventos adversos no serios y desenlaces importantes
Grande	0.50	No aplica
Moderada	0.30	0.40
Pequeña	0.20	0.20

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (Esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguida de auto-TMO en fase de consolidación en comparación con el esquema basado en quimioterapia de inducción con metrotexato a altas dosis y citarabina, seguido de radioterapia de cerebro completo como tratamiento de consolidación, en pacientes adultos con ECOG \leq 3, inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el trasplante autólogo de médula ósea; se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el día 14 de mayo de 2025 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión, participó el equipo metodológico del CETS-INS y el grupo de trabajo conformado por representantes de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), el Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL), la Red Oncológica Nacional (RON) y el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (IPRESS solicitante); quienes formularon una recomendación con respecto al uso de la tecnología sanitaria.

Considerando los estudios de Ferreri et al. 2016 (35), 2017 (36) y 2022 (37) sobre la eficacia y seguridad del esquema MATRix como inducción y carmustina más tiotepa seguida de auto-TMO, junto con los umbrales clínicos previamente establecidos y la certeza de la evidencia por desenlace, se determinaron las magnitudes del efecto para cada desenlace final (**Tabla 12**).

Tabla 12. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global según el esquema de inducción, sin considerar la fase de consolidación (30 meses) [CRÍTICO]	HR: 0.41 (0.25 – 0.68) Baja ⊕⊕○○	Certeza de la evidencia baja . Magnitud de efectos grande .
Sobrevida global según el esquema de consolidación, sin considerar la fase de inducción (30 meses) [CRÍTICO]	HR: 1.67 (0.86 – 3.23) Muy Baja ⊕○○○	Certeza de la evidencia muy baja . Magnitud de los efectos no cuantificable .
Calidad de vida (88 meses) [CRÍTICO]	DME: 1.04 (0.44 – 1.63) Muy Baja ⊕○○○	Certeza de la evidencia muy baja . Magnitud de los efectos no cuantificable .
Neutropenia como Evento Adverso Serio según el esquema de inducción (30 meses) [CRÍTICO]	RR: 1.26 (1.05 – 1.51) Muy Baja ⊕○○○	Certeza de la evidencia muy baja . Magnitud de los efectos no cuantificable .
Trombocitopenia como Evento Adverso Serio según el esquema de inducción (30 meses) [CRÍTICO]	RR: 1.40 (1.21 – 1.62) Baja ⊕⊕○○	Certeza de la evidencia baja . Magnitud de los efectos moderado .
Anemia como Evento Adverso Serio según el esquema de inducción (30 meses) [CRÍTICO]	RR: 1.27 (0.56 – 2.87) Muy Baja ⊕○○○	Certeza de la evidencia muy baja . Magnitud de los efectos no cuantificable .
Neutropenia febril/infecciones como Evento Adverso Serio según el esquema de inducción (30 meses) [CRÍTICO]	RR: 0.15 (0.05 – 0.52) Baja ⊕⊕○○	Certeza de la evidencia baja . Magnitud de los efectos grande .
Hepatotoxicidad como Evento Adverso Serio según el esquema de inducción (30 meses) [CRÍTICO]	RR: 0.14 (0.02 – 1.12) Muy Baja ⊕○○○	Certeza de la evidencia muy baja . Magnitud de los efectos no cuantificable .
Neutropenia como Evento Adverso Serio según el esquema de consolidación (30 meses) [CRÍTICO]	RR: 16.12 (5.34 – 48.64) Baja ⊕⊕○○	Certeza de la evidencia baja . Magnitud de los efectos grande .
Trombocitopenia como Evento Adverso Serio según el esquema de consolidación (30 meses) [CRÍTICO]	RR: 49.31 (7.06 – 344.52) Baja ⊕⊕○○	Certeza de la evidencia baja . Magnitud de los efectos grande .

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según umbrales clínicos establecidos
Anemia como Evento Adverso Serio según el esquema de consolidación (30 meses) [CRÍTICO]	RR: 4.75 (0.23 – 96.69) Muy Baja ⊕○○○	Certeza de la evidencia muy baja . Magnitud de los efectos no cuantificable .
Neutropenia febril/infecciones como Evento Adverso Serio según el esquema de consolidación (30 meses) [CRÍTICO]	RR: 10.44 (0.59 – 184.49) Muy Baja ⊕○○○	Certeza de la evidencia muy baja . Magnitud de los efectos no cuantificable .
Hepatotoxicidad como Evento Adverso Serio según el esquema de inducción (30 meses) [CRÍTICO]	RR: 2.85 (0.12 – 68.45) Muy Baja ⊕○○○	Certeza de la evidencia muy baja . Magnitud de los efectos no cuantificable .

Los juicios emitidos por los integrantes del grupo de trabajo no fueron unánimes para cada criterio; por tanto, se adoptó la decisión respaldada por la mayoría. Finalmente, se registró un juicio por cada criterio.

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

Para valorar los efectos deseables, el grupo de trabajo consideró el desenlace de sobrevida global, diferenciando según la terapia de inducción y consolidación. La sobrevida global asociada a la inducción se calificó con una certeza de la evidencia “baja” y una magnitud del efecto “grande”. En cambio, la certeza de la evidencia para la sobrevida global según la consolidación fue “muy baja”, lo que impidió estimar la magnitud del efecto. La tasa de respuesta al final de la inducción presentó una certeza de la evidencia “moderada” y una magnitud del efecto considerada “moderada”. En cuanto a la alteración neurocognitiva, se evaluaron tres dominios (función ejecutiva, memoria y destreza motora fina), cuya certeza de la evidencia fue calificada como “baja”.

Por lo tanto, al evaluar el efecto sobre la sobrevida y la tasa de respuesta durante la terapia de inducción, así como el desempeño neurocognitivo en la fase de consolidación, y considerando tanto la certeza de la evidencia como la magnitud del efecto según los umbrales establecidos por IQWiG. El grupo de trabajo consideró por mayoría que los efectos deseables son “**moderados**”.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

La evidencia sobre los efectos indeseables se evaluó según la etapa de la terapia (inducción y consolidación), priorizando los eventos adversos más frecuentes reportados en el estudio IELSG32. Para cada evento se determinó la certeza de la evidencia y la magnitud del efecto, siempre que la certeza de la evidencia fuera al menos “baja”. El grupo de trabajo considero que, dada la naturaleza mieloablativa de la intervención durante ambas fases de tratamiento, el incremento en la frecuencia de eventos adversos serios y de grado 3 y 4 era previsible. Además, dado que no se reportaron muertes atribuibles a eventos como neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril/infecciones y hepatotoxicidad, y considerando el contexto clínico de los pacientes, el grupo de trabajo decidió por mayoría que los efectos indeseables eran “**pequeños**”.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Considerando los efectos deseables de la intervención fueron considerados como “moderados” y los efectos indeseables como “pequeños”, y pese a que la certeza de global de la evidencia fue considerada como “muy baja”, el grupo de trabajo decidió por mayoría que el balance de los efectos “**probablemente favorece a la intervención**”. Esto se basó en los beneficios observados durante la fase de inducción en términos de sobrevida y tasa de respuesta, así como en la mejora del desempeño en las pruebas neurocognitivas durante la consolidación, junto con la previsibilidad de los eventos adversos hematológicos asociados a este tipo de terapia.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora cuando demuestra una mejora significativa en desenlaces clínicamente relevantes, ya sea en eficacia o seguridad, en comparación con la mejor alternativa terapéutica disponible, y dicha superioridad está respaldada por evidencia con un nivel de certeza al menos moderada. Considerando que la certeza global de la evidencia fue considerada como “muy baja”, se determinó que metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (Esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguida de auto-TMO en fase de consolidación, es una tecnología sanitaria “**TS no innovadora**”.

V.7 EQUIDAD

No se lograron identificar estudios que evaluaran el impacto del uso de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (Esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguida de auto-TMO en fase de consolidación, en la equidad en salud en grupos vulnerables de la población de interés. Ante esta ausencia de evidencia, se consideraron preguntas orientadoras para valorar posibles diferencias en el acceso a las terapias, centradas en factores como hospitalización, requerimiento de servicios especializados en hematología con capacidad de trasplante, administración del tratamiento y disponibilidad de personal capacitado. Estos elementos se analizaron en función de su impacto en grupos con barreras geográficas, económicas u otras limitaciones para acceder al sistema de salud. El representante de la IPRESS solicitante señaló que, pese a estas barreras, el número reducido de pacientes con esta condición y el potencial beneficio de la intervención podrían contribuir a mejorar la equidad. Finalmente, el grupo de trabajo concluyó por mayoría que el juicio para el criterio de impacto de la intervención sobre la equidad en salud fue: “**no lo sé**”.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Considerando la población definida en la pregunta PICO y los aportes de la reunión con expertos clínicos, no se identificaron variantes clínicas relevantes. A continuación, se detallan los costos totales asociados a medicamentos e insumos.

Los detalles de los costos unitarios se pueden consultar en el **Anexo 5**.

La diferencia de costos con el precio mínimo CONOSCE/CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con ECOG ≤ 3 , inmunocompetente, con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metotrexato ni para el trasplante autólogo de médula ósea, es de S/. **255 852.68**, al comparar un esquema MATRix en fase de inducción, y carmustina más tiotepa seguida de auto-TMO en fase de consolidación versus un esquema estándar basado en quimioterapia de inducción con metotrexato a altas dosis y citarabina, seguido de radioterapia de cerebro completo como tratamiento de consolidación.

Tabla 13. Costos disgregados por comparador y tecnología sanitaria.

Tecnología Sanitaria	Variante Clínica		Procedimientos	Costos (S/.) Medicamentos e Insumos	Costo total Variante
Comparador: Esquema estándar basado en quimioterapia de inducción con metrotexato a altas dosis y citarabina seguido de radioterapia de cerebro completo como tratamiento de consolidación	Linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato y trasplante autólogo de médula ósea	HNERM	126 126.24	5 780.69	131 906.93
Tecnología Sanitaria: Esquema MATRix en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea en fase de consolidación		HNERM	273 050.09	114 709.52	387 759.61

Tabla 14. Diferencia de costos del comparador y la tecnología sanitaria.

Variante Clínica		Costos Unitarios (S/.)		Diferencia de Costos (S/.)
		Comparador: MTX+CTB y Radioterapia	Tecnología Sanitaria: MATRix y Auto-TMO	
Linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato y trasplante autólogo de médula ósea	HNERM	131 906.93	387 759.61	255 852.68

Los representantes del grupo de trabajo consideraron la información económica mostrada y decidieron, por unanimidad, valorar los costos como “**costos extensos**”.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La revisión no identificó estudios que evaluaran la relación costo-efectividad de MATRix en inducción y tiotepa más carmustina seguida de trasplanta autólogo de médula ósea como consolidación en comparación con metrotexato a altas dosis con citarabina en inducción y radioterapia como terapia de consolidación en los pacientes adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el trasplante autólogo de médula ósea. Por lo tanto, se consideró **“ningún estudio incluido”** para este criterio.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Tabla de resumen de juicios.

Criterios	Juicios						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balace de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé

Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido
-------------------	---------------------------	---	---	--	----------------------------	-------	-------------------------

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea no recomendamos el uso de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina con tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea (Auto-TMO) en fase de consolidación (**Recomendación en contra basada en una certeza general de la evidencia “muy baja”**).

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso, por mayoría, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada debido a los costos extensos y la certeza general de la evidencia “muy baja”.

b. Justificación

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En pacientes adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el trasplante autólogo de médula ósea, la magnitud de los beneficios fue calificada como moderada y los daños fueron considerados como pequeños. El grupo de trabajo consideró que la intervención mostró un efecto relevante durante la fase de inducción y un mejor desempeño en desenlaces neurocognitivos durante la consolidación. Asimismo, los eventos adversos observados eran esperables y no se asociaron con mortalidad. A pesar de que la certeza de la evidencia fue calificada como “muy baja”. El grupo

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
		de trabajo decidió que el balance de los efectos probablemente favorecía a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global de la evidencia fue calificada como "muy baja".	Se consideró en base a los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación se emitió en función de la evaluación de los efectos sobre los desenlaces críticos, específicamente, sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios, todos ellos considerados desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido.	No fue posible determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.		

El grupo de trabajo discutió la evidencia presentada y, por mayoría simple, decidió que a pesar de que los beneficios fueron moderados y los daños pequeños, la existencia de una alternativa terapéutica y los costos extensos no justificaron la recomendación de la TS.

VIII CONCLUSIONES

- El presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Enfoque Multicriterio (ETS-EMC) fue elaborado a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, mediante el Oficio N° 101-GRPR-ESSALUD-2025.
- El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) constituye el 4% de todas las neoplasias intracraneales y entre el 4% a 6% de todos los Linfomas no Hodgking extraganglionares. A nivel mundial, la incidencia anual se estima entre 0.3 y 0.6 casos por cada 100,000 personas, mientras que en los Estados Unidos se reportan aproximadamente 1,500 nuevos diagnósticos anuales. La incidencia varía entre grupos poblacionales, siendo más elevada en personas con VIH, con una prevalencia de 6.1%, observándose diferencias regionales: 7.3% en Sudamérica, 16.5% en Estados Unidos, 5.7% en Europa, 3.6% en India y 2.2% en Asia Oriental.
- El protocolo de tratamiento para el LPSNC se compone de una fase de inducción y una fase de consolidación. El esquema MATRix conformado por metrotexato a altas dosis, citarabina, rituximab y tiotepa es una opción de tratamiento en fase de inducción, mientras que el trasplante autólogo de médula ósea (Auto-TMO) junto a una etapa previa de acondicionamiento que incluye el uso de tiotepa es una opción de tratamiento en fase de consolidación. En el contexto peruano, todos los fármacos del esquema MATRix, excepto tiotepa, cuentan con registro sanitario y están incluidos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- El objetivo de esta ETS-EMC fue identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de Tiotepa en esquema MATRix como inducción y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea como consolidación para adultos inmunocompetentes con un ECOG \leq 3, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea.
- Se identificó el ensayo clínico aleatorizado de fase II y de etiqueta abierta denominado IELSG32. El estudio realizó dos procesos de aleatorización, el primero para iniciar la fase de inducción y el segundo para iniciar la fase de consolidación.

- El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: **existe alternativa**; efectos deseables: **moderados**; efectos indeseables: **pequeños**; certeza de la evidencia: **muy baja**; balance de efectos: **probablemente favorece la intervención**; nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **no lo sé**; recursos necesarios: **costos extensos**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Finalmente, considerando los juicios emitidos para los criterios de esta evaluación, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina con tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea (Auto-TMO) en fase de consolidación en adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza general de la evidencia “muy baja”**).

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Jean Franco RODRIGUEZ ALARCON	Equipo metodológico	Realización de la búsqueda, selección de estudios, evaluación del riesgo de sesgo, síntesis de resultados y determinación de la certeza de la evidencia. Apoyo en la elaboración de los marcos para la evaluación multicriterio y en la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Andrea ULLOA DEL CASTILLO	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
Naysha BECERRA CHAUCA	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Steffany SALVADOR SALVADOR	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante los procesos correspondientes al ajuste de la pregunta PICO.
MMP	Paciente solicitante	Entrevista, y descripción de la condición de salud. Además, priorización de desenlaces según intereses.
Meyer Life HELIZALDE CCAMA	Coordinador de gestión	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
Jose Luis UNTAMA FLORES	Representante de HNERM Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.
Alfredo Gabriel WONG CHANG	Representante de HNERM Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Maria Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Maria Luisa MERMA POLANCO	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Representante de FISSAL Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Janet Roxana LOAYZA FERNANDEZ	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Miguel Armando ZUÑIGA OLIVARES	Representante de SALUDPOL Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Jule Franve VASQUEZ CHAVEZ	Representante de RON Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.



X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XII REFERENCIAS

1. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2410-8.
2. Schaff L. Central Nervous System Lymphoma. *Contin Minneap Minn*. 2023;29(6):1710-26.
3. Ferreri AJM, Calimeri T, Cwynarski K, Dietrich J, Grommes C, Hoang-Xuan K, et al. Primary central nervous system lymphoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2023;9(1):29.
4. Franca RA, Travaglino A, Varricchio S, Russo D, Picardi M, Pane F, et al. HIV prevalence in primary central nervous system lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2020;216(11):153192.
5. Morales-Martinez A, Lozano-Sanchez F, Duran-Peña A, Hoang-Xuan K, Houillier C. Primary Central Nervous System Lymphoma in Elderly Patients: Management and Perspectives. *Cancers*. 2021;13(14):3479.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Central Nervous System Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2024. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024.
7. Ferreri AJM, Illerhaus G, Doorduijn JK, Auer DP, Bromberg JEC, Calimeri T, et al. Primary central nervous system lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *HemaSphere*. 2024;8(6):e89.
8. Keykhaei M, Masinaei M, Mohammadi E, Azadnajafabad S, Rezaei N, Saeedi Moghaddam S, et al. A global, regional, and national survey on burden and Quality of Care Index (QCI) of hematologic malignancies; global burden of disease systematic analysis 1990–2017. *Exp Hematol Oncol*. 2021;10:11.
9. Global Burden Disease. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citado 28 de abril de 2025]. GBD Compare. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
10. Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, Ferreri AJM, Batchelor TT. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neuro-Oncol*. 2019;21(3):296-305.
11. Shi ZF, Li KKW, Liu APY, Chung NYF, Wong SC, Chen H, et al. The Molecular Landscape of Primary CNS Lymphomas (PCNSLs) in Children and Young Adults. *Cancers*. 2024;16(9):1740.
12. Bödör C, Alpár D, Marosvári D, Galik B, Rajnai H, Bártai B, et al. Molecular Subtypes and Genomic Profile of Primary Central Nervous System Lymphoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020;79(2):176-83.
13. da Rocha AJ, Guedes BVS, da Rocha TMBS, Maia ACM, Chiattonne CS. Linfoma primario del sistema nervioso central: el aporte de las técnicas convencionales de diagnóstico por imágenes. *Rev Argent Radiol*. 2016;80(2):112-21.

14. Jahr G, Broi MD, Holte H, Beiske K, Meling TR. Evaluation of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and International Extranodal Lymphoma Study Group prognostic scoring systems to predict Overall Survival in intracranial Primary CNS lymphoma. *Brain Behav.* 2018;8(3):e00928.
15. Schaff LR, Grommes C. Updates on Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(2):11.
16. Hoang-Xuan K, Deckert M, Ferreri AJM, Furtner J, Gallego Perez-Larraya J, Henriksson R, et al. European Association of Neuro-Oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro-Oncol.* 2023;25(1):37-53.
17. Mendez JS, Grommes C. Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma: From Chemotherapy to Small Molecules. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;(38):604-15.
18. Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 2009;374(9700):1512-20.
19. Wen G, Xiang M, Wang H, Wang J, Shao H, Zhang J, et al. Consolidation therapy impact on survival outcomes in young patients with intracranial primary diffuse large B-cell lymphoma achieving complete remission: a propensity score matching analysis. *Front Oncol.* 2025;15:1493542.
20. Peterson C, Samhouri Y. Consolidation Therapy in Primary CNS Lymphoma: Current Evidence and Emerging Approaches. *Med Res Arch [Internet].* 2025 [citado 28 de abril de 2025];13(2). Disponible en: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/6355>
21. Van Schandevyl G, Bauters T. Thiotepa-induced cutaneous toxicity in pediatric patients: Case report and implementation of preventive care guidelines. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(3):689-93.
22. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. THIOTEPA. En: *Pharmaceuticals [Internet]. International Agency for Research on Cancer;* 2012 [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304333/>
23. European Medicines Agency (EMA). Tepadina [Internet]. 2010 [citado 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepadina>
24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400.
25. Zhan J, Yang ,Shijie, Zhang ,Wei, Zhou ,Daobin, Zhao ,Danqing, Zhang ,Yan, et al. Evaluation of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point in Primary CNS Lymphoma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Future Oncol.* 2023;19(31):2123-33.
26. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” [Internet]. INS;

2022 [citado 7 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://redetsa.bvsalud.org/documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo/>

27. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

28. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de octubre de 2011;343:d5928.

29. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):151-7.

30. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1311-6.

31. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. 2020;119:126-35.

32. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. General Methods. Alemania: IQWiG;

33. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. CDC MINSA. [citado 4 de noviembre de 2024]. CDC MINSA. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/>

34. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA [Internet]. MINSA; 2023 [citado 4 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>

35. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e217-27.

36. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e510-23.

37. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, Celico C, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in



primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia*. 2022;36(7):1870-8.

38. Feldheim J, Darkwah Oppong M, Feldheim JA, Jabbarli R, Dammann P, Uerschels AK, et al. Histopathological Diagnosis of Primary Central Nervous System Lymphoma after Therapy with Corticosteroids or Anticoagulants. *Cancers*. 2024;16(6):1157.

39. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5034-43.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. General Methods. IQWiG; 2023.

XIII ANEXOS
ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		11 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Central Nervous System Neoplasms"[MeSH Terms] OR "primary central nervous system lymphoma**"[tiab] OR "primary CNS lymphoma**"[tiab] OR "PCNSL"[tiab] OR "primary cerebral lymphoma**"[tiab] OR "primary brain lymphoma**"[tiab] OR "CNS lymphoma**"[tiab] OR "central nervous system lymphoma**"[tiab]	222,254
Objetivo del estudio	2	("progression free survival"[MeSH Terms] OR "progression free survival"[Title/Abstract] OR "PFS"[Title/Abstract] OR "Disease-Free Survival"[MeSH Terms] OR "Disease-Free Survival"[Title/Abstract] OR "DFS"[Title/Abstract] OR "invasive disease free survival" [Title/Abstract] OR "IDFS" [Title/Abstract])	200,148
Desenlace	3	("surrogate**"[Title/Abstract] OR "surrogac**"[Title/Abstract] OR "endpoint"[Title/Abstract] OR "end point**"[Title/Abstract] OR "relation**"[Title/Abstract])	2,667,640
Final	4	#1 AND #2 AND #3	1,186

Base de datos		Embase	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		11 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	'central nervous system neoplasms'/exp OR 'primary central nervous system lymphoma*':ti,ab OR 'primary cns lymphoma*':ti,ab OR pcnsl:ti,ab OR 'primary cerebral lymphoma*':ti,ab OR 'primary brain lymphoma*':ti,ab OR 'cns lymphoma*':ti,ab OR 'central nervous system lymphoma*':ti,ab	488,634
Objetivo del estudio	2	('progression free survival'/exp OR 'progression free survival':ti,ab OR PFS:ti,ab OR 'Disease-Free Survival'/exp OR 'Disease-Free Survival':ti,ab OR DFS:ti,ab OR 'invasive disease free survival':ti,ab OR IDFS:ti,ab)	387,471
Desenlace	3	surrogate*:ti,ab OR surrogac*:ti,ab OR endpoint:ti,ab OR 'end point*':ti,ab OR relation*:ti,ab	3,408,286
Final	4	#1 AND #2 AND #3	5,600

Base de datos		Medline	
----------------------	--	---------	--

Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		11 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Central Nervous System Neoplasms"[MeSH Terms] OR "primary central nervous system lymphoma**"[tiab] OR "primary CNS lymphoma**"[tiab] OR "PCNSL"[tiab] OR "primary cerebral lymphoma**"[tiab] OR "primary brain lymphoma**"[tiab] OR "CNS lymphoma**"[tiab] OR "central nervous system lymphoma**"[tiab]	222,254
Objetivo del estudio	2	("Pathologic Complete Response"[MeSH] OR (complete[tiab] AND respons*[tiab] AND patholog*[tiab]) OR (patholog*[tiab] AND complete[tiab] AND remiss*[tiab]) OR (in[tiab] AND full[tiab] AND remiss*[tiab]) OR (in[tiab] AND complete[tiab] AND remiss*[tiab])) OR ("Treatment Outcome"[MeSH] OR (treatment*[tiab] AND outcome*[tiab]) OR (treatment*[tiab] AND efficac*[tiab]) OR (clinical*[tiab] AND outcome*[tiab]) OR (clinical*[tiab] AND efficac*[tiab]) OR (rehabilitat*[tiab] AND outcome*[tiab]) OR (patient*[tiab] AND relevant*[tiab] AND outcome*[tiab]))	3,141,349
Desenlace	3	("surrogate**"[Title/Abstract] OR "surrogac**"[Title/Abstract] OR "endpoint"[Title/Abstract] OR "end point**"[Title/Abstract] OR "relation**"[Title/Abstract])	2,667,640
Final	4	#1 AND #2 AND #3	2,980

Base de datos		Embase	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		11 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	'central nervous system neoplasms'/exp OR 'primary central nervous system lymphoma*':ti,ab OR 'primary cns lymphoma*':ti,ab OR pcnsl:ti,ab OR 'primary cerebral lymphoma*':ti,ab OR 'primary brain lymphoma*':ti,ab OR 'cns lymphoma*':ti,ab OR 'central nervous system lymphoma*':ti,ab	488,634
Objetivo del estudio	2	'pathologic complete response'/exp OR (complete:ti,ab AND respons*:ti,ab AND patholog*:ti,ab) OR (patholog*:ti,ab AND complete:ti,ab AND remiss*:ti,ab) OR (in:ti,ab AND full:ti,ab AND remiss*:ti,ab) OR (in:ti,ab AND complete:ti,ab AND remiss*:ti,ab) OR 'treatment outcome'/exp OR (treatment*:ti,ab AND outcome*:ti,ab) OR (treatment*:ti,ab AND efficac*:ti,ab) OR (clinical*:ti,ab AND outcome*:ti,ab) OR (clinical*:ti,ab AND efficac*:ti,ab) OR (rehabilitat*:ti,ab AND outcome*:ti,ab) OR (patient*:ti,ab AND relevant*:ti,ab AND outcome*:ti,ab)	5,248,346

Desenlace	3	surrogate*.ti,ab OR surrogac*.ti,ab OR endpoint:ti,ab OR 'end point*':ti,ab OR relation*.ti,ab	3,408,286
Final	4	#1 AND #2 AND #3	10,756

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		21 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Central Nervous System Neoplasms"[MeSH Terms] OR "primary central nervous system lymphoma*"[tiab] OR "primary CNS lymphoma*"[tiab] OR "PCNSL"[tiab] OR "primary cerebral lymphoma*"[tiab] OR "primary brain lymphoma*"[tiab] OR "CNS lymphoma*"[tiab] OR "central nervous system lymphoma*"[tiab]	222,290
Intervención	2	thiotepa*[tiab] OR thiophosphamide*[tiab] OR triethylenethiophosphoramidate*[tiab] OR "tris(1-aziridiny)phosphine sulfid*"[tiab] OR "thio-tepa*"[tiab] OR "thio tepea*"[tiab] OR tespamin*[tiab] OR tespa*[tiab] OR "nsc-6396*"[tiab] OR nsc6396*[tiab] OR "nsc 6396*"[tiab] OR girostan*[tiab] OR "ai3-24916*"[tiab] OR "ai3 24916*"[tiab]	2,844
	3	MATR*[tiab] OR "MATRix regimen"[tiab] OR "MATRix therapy"[tiab] OR "MATRix protocol"[tiab] OR "methotrexate cytarabine thiotepa rituximab"[tiab]	598,389
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	4	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1,559,256
Revisión sistemática	5	("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (77mbase77e[TIAB] OR 77mbase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ((("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT]) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	652,437
(RS)			
Final	6	#1 AND (#2 OR #3) AND (#4 OR #5)	114

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		21 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	'Central Nervous System Neoplasms'/exp OR 'primary central nervous system lymphoma*':ti,ab OR 'primary CNS lymphoma*':ti,ab OR PCNSL:ti,ab OR 'primary cerebral lymphoma*':ti,ab OR 'primary brain lymphoma*':ti,ab OR 'CNS lymphoma*':ti,ab OR 'central nervous system lymphoma*':ti,ab	488,632
Intervención	2	thiotepa*:ti,ab OR thiophosphamide*:ti,ab OR triethyle nethiophosphoramidate*:ti,ab OR 'tris(1-aziridinyl)phosphine sulfid*':ti,ab OR thiotepa*:ti,ab OR 'thiotepa*':ti,ab OR tespamin*:ti,ab OR tespa*:ti,ab OR nsc-6396*:ti,ab OR nsc6396*:ti,ab OR 'nsc6396*':ti,ab OR girostan*:ti,ab OR ai3-24916*:ti,ab OR 'ai3 24916*':ti,ab	5,080
	3	MATR*:ti,ab OR 'MATRix regimen':ti,ab OR 'MATRix therapy':ti,ab OR 'MATRix protocol':ti,ab OR 'methotrexate cytarabine thiotepa rituximab':ti,ab	694,789
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	4	(term:it OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab OR 'clinical trials as topic'/de OR randomly:ti,ab OR trial:ti) NOT ('animals'/exp NOT 'humans'/exp)	1,809,857
Revisión sistemática (RS)	5	('meta-analysis as topic'/exp OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly*:ti,ab OR term:it OR 'systematic reviews as topic'/exp OR 'systematic review*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab OR 'review literature as topic'/exp OR 78mbase78e:ti,ab OR 78mbase:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psychinfo:ti,ab OR psycinfo:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR cinhal:ti,ab OR 'science citation index':ti,ab OR bids:ti,ab OR cancerlit:ti,ab OR 'reference list*':ti,ab OR bibliograph*:ti,ab OR 'hand search*':ti,ab OR 'relevant journals':ti,ab OR 'manual search*':ti,ab OR (('selection criteria':ti,ab OR 'data extraction':ti,ab) AND term:it)) NOT (term:it OR ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)))	1,075,332
Final	6	#1 AND (#2 OR #3) AND (#4 OR #5)	352

Base de datos		Cochrane Library	
Plataforma		CENTRAL	
Fecha de búsqueda		21 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	MeSH descriptor: [Central Nervous System Neoplasms] explode all trees	3,605
	2	("primary central nervous system" NEXT lymphoma*):ti,ab OR ("primary CNS" NEXT lymphoma*):ti,ab OR PCNSL:ti,ab OR ("primary cerebral" NEXT lymphoma*):ti,ab OR ("primary brain"	293

		NEXT lymphoma*):ti,ab OR (“CNS” NEXT lymphoma*):ti,ab OR (“central nervous system” NEXT lymphoma*):ti,ab	
Intervención	3	MeSH descriptor: [Thiotepa] explode all trees	202
	4	thiotepa*:ti,ab OR thiophosphamide*:ti,ab riethylenethiophosphoramidate*:ti,ab OR (“tris(1-aziridinyl)phosphine” NEXT sulfid*):ti,ab OR thio-tepa*:ti,ab OR (“thio” NEXT tepa*):ti,ab OR tespamin*:ti,ab OR tespa*:ti,ab OR nsc-6396*:ti,ab OR nsc6396*:ti,ab OR (“nsc” NEXT 6396*):ti,ab OR girostan*:ti,ab OR (“ai3” NEXT 24916*):ti,ab	441
	5	MATR*:ti,ab OR “MATRix regimen”:ti,ab OR “MATRix therapy”:ti,ab OR “MATRix protocol”:ti,ab OR “methotrexate cytarabine thiotepa rituximab”:ti,ab	11,362
Final	6	(#1 OR #2) and (#3 OR #4 OR #5)	68

Base de datos		Scopus	
Plataforma		Scopus	
Fecha de búsqueda		21 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	INDEXTERMS (“Central Nervous System Neoplasms”) OR TITLE-ABS (“primary central nervous system lymphoma*”) OR TITLE-ABS (“primary CNS lymphoma*”) OR TITLE-ABS (“primary cerebral lymphoma*”) OR TITLE-ABS (“primary brain lymphoma*”) OR TITLE-ABS (“CNS lymphoma*”) OR TITLE-ABS (“central nervous system lymphoma*”)	11,399
Intervención	2	TITLE-ABS(thiotepa*) OR TITLE-ABS(thiophosphamide*) OR TITLE-ABS(triethylenethiophosphoramidate*) OR TITLE-ABS(“tris(1-aziridinyl)phosphine sulfid*”) OR TITLE-ABS(thio-tepa*) OR TITLE-ABS(“thio tepa*”) OR TITLE-ABS(tespamin*) OR TITLE-ABS(tespa*) OR TITLE-ABS(nsc-6396*) OR TITLE-ABS(nsc6396*) OR TITLE-ABS(“nsc 6396*”) OR TITLE-ABS(girostan*) OR TITLE-ABS(ai3-24916*) OR TITLE-ABS(“ai3 24916*”)	3,123
	3	TITLE-ABS (matr*) OR TITLE-ABS (“MATRix regimen”) OR TITLE-ABS (“MATRix therapy”) OR TITLE-ABS (“MATRix protocol”) OR TITLE-ABS (“methotrexate cytarabine thiotepa rituximab”)	2,198,888
Final	6	#1 AND (#2 OR #3)	255

Base de datos		Web of Science (WoS)	
Plataforma		Clarivate	
Fecha de búsqueda		21 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado

Población	1	ALL="Central Nervous System Neoplasms" OR (TI="primary central nervous system lymphoma*" OR AB="primary central nervous system lymphoma*") OR (TI="primary CNS lymphoma*" OR AB="primary CNS lymphoma*") OR (TI=PCNSL OR AB=PCNSL) OR (TI="primary cerebral lymphoma*" OR AB="primary cerebral lymphoma*") OR (TI="primary brain lymphoma*" OR AB="primary brain lymphoma*") OR (TI="CNS lymphoma*" OR AB="CNS lymphoma*") OR (TI="central nervous system lymphoma*" OR AB="central nervous system lymphoma*")	4,286
Intervención	2	(TI=thiotepa* OR AB=thiotepa*) OR (TI=thiophosphamide* OR AB=thiophosphamide*) OR (TI=triethylenethiophosphoramidate* OR AB=triethylenethiophosphoramidate*) OR (TI="tris(1-aziridiny)phosphine sulfid*" OR AB="tris(1-aziridiny)phosphine sulfid*") OR (TI="thio-tepa*" OR AB="thio-tepa*") OR (TI="thio tepe*" OR AB="thio tepe*") OR (TI="tespamin*" OR AB="tespamin*") OR (TI="tespa*" OR AB="tespa*") OR (TI="nsc-6396*" OR AB="nsc-6396*") OR (TI="nsc6396*" OR AB="nsc6396*") OR (TI="nsc 6396*" OR AB="nsc 6396*") OR (TI="girostan*" OR AB="girostan*") OR (TI="ai3-24916*" OR AB="ai3-24916*") OR (TI="ai3 24916*" OR AB="ai3 24916*")	925
	3	(TI=MATR* OR AB=MATR*) OR (TI="MATRix 80mbase80" OR AB="MATRix 80mbase80") OR (TI="MATRix therapy" OR AB="MATRix therapy") OR (TI="MATRix protocol" OR AB="MATRix protocol") OR (TI="methotrexate cytarabine thiotepa rituximab" OR AB="methotrexate cytarabine thiotepa rituximab")	976,836
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	4	(ALL="randomized controlled trial" OR ALL="controlled clinical trial" OR (TI=randomized OR AB=randomized) OR (TI=placebo OR AB=placebo) OR ALL="clinical trials as topic" OR (TI=randomly OR AB=randomly) OR (TI=trial) NOT (ALL=animals NOT ALL=humans))	1,559,256
Revisión sistemática (RS)	5	(ALL="Meta-Analysis as Topic" OR (TI="meta analy*" OR AB="meta analy*") OR (TI=metaanaly* OR AB=metaanaly*) OR ALL=Meta-Analysis OR ALL="Systematic Review" OR ALL="Systematic Reviews as Topic" OR (TI="systematic review*" OR AB="systematic review*") OR (TI="systematic overview*" OR AB="systematic overview*") OR ALL="Review Literature as Topic") OR ((TI=80mbase80e OR AB=80mbase80e) OR (TI=80mbase OR AB=80mbase) OR (TI=psychlit OR AB=psychlit) OR (TI=psyclit OR AB=psyclit) OR (TI=psychinfo OR AB=psychinfo) OR (TI=psycinfo OR AB=psycinfo) OR (TI=cinahl OR AB=cinahl) OR (TI=cinhal OR AB=cinhal) OR (TI="science citation index" OR AB="science citation index") OR (TI=bids OR AB=bids) OR (TI=cancerlit OR AB=cancerlit)) OR ((TI="reference list*" OR AB="reference list*") OR (TI=bibliograph* OR AB=bibliograph*)) OR (TI=hand-search* OR AB=hand-search*) OR (TI="relevant journals" OR AB="relevant journals") OR (TI="manual search*" OR AB="manual search*")) OR (((TI="selection criteria" OR AB="selection criteria") OR (TI="data extraction" OR AB="data extraction")) AND ALL=Review) NOT (ALL=Comment OR ALL=Letter OR ALL=Editorial OR (ALL=Animals NOT (ALL=Animals AND ALL=Humans))))	631,529
Final	6	#1 AND (#2 OR #3) AND (#4 OR #5)	33



Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		21 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
Concepto	N^o	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	Central Nervous System Neoplasms	1
Intervención	2	thiotepa	

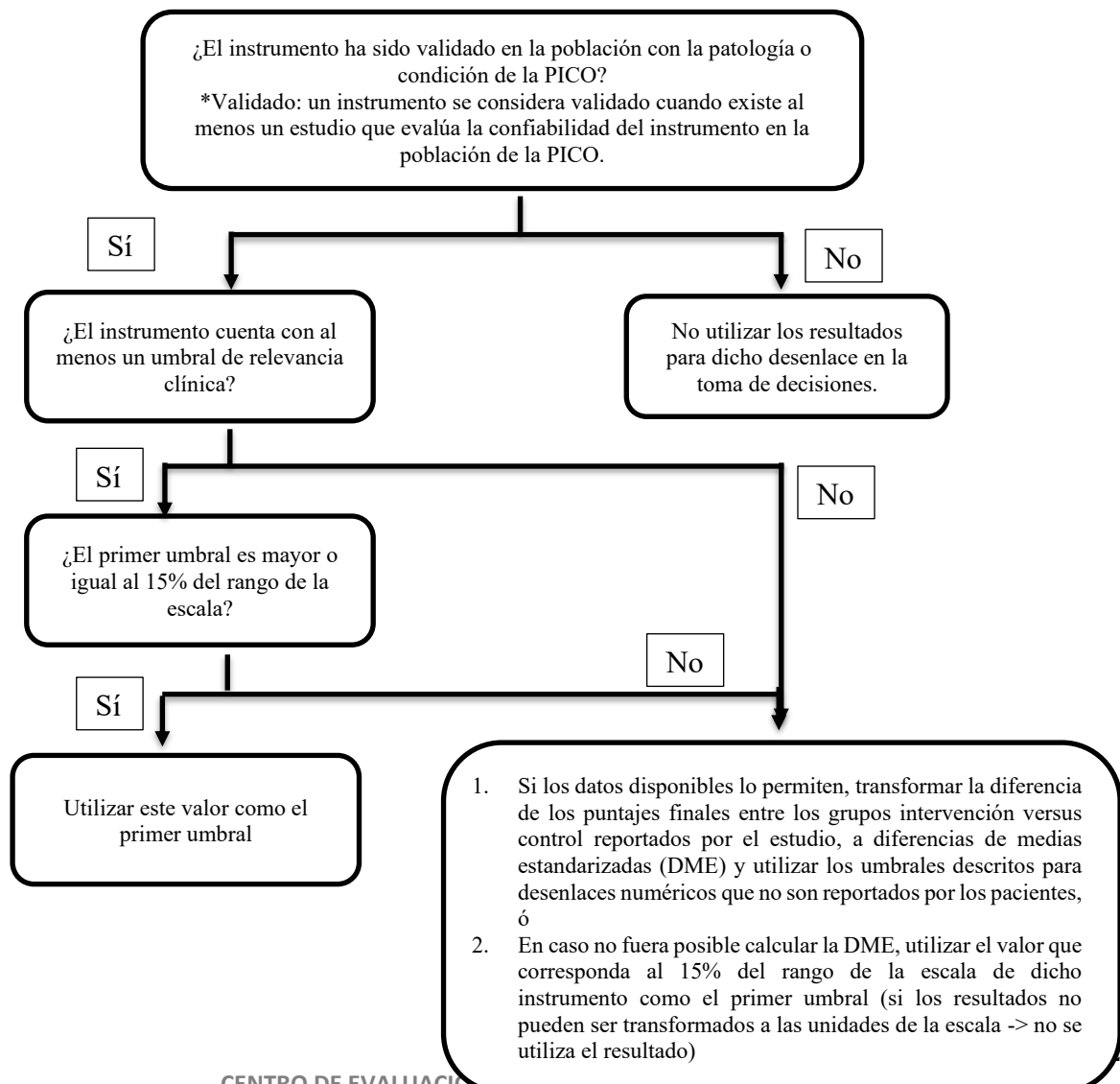
Base de datos		ClinicalTrials	
Plataforma		ClinicalTrials.gov	
Fecha de búsqueda		21 de abril	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 21 de abril de 2025	
Concepto	N^o	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	Primary CNS Lymphoma	369

Anexo 1c. Umbrales clínicos establecidos por el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos**

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Otros Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.9	0.8
Pequeña	1.00	1.00	0.9
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia estadística		<0.9

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por los pacientes

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.5	No aplica
Moderada	0.3	0.4
Pequeña	0.2	0.2
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia estadística	

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



Una vez obtenido el primer umbral, los siguientes umbrales se calcularán utilizando los múltiplos basados en la *d* de Cohen de la siguiente manera:

- Umbral que diferencia un efecto de magnitud pequeña de una moderada (U_2) = valor del primer umbral (U_1) x 2.5.
- Umbral que diferencia un efecto de magnitud moderada de una grande (U_3) = valor del primer umbral (U_1) x 4.



		<p>“utility estimate”[Title/Abstract] OR “health state”[Title/Abstract] OR “feeling thermometer”[Title/Abstract] OR “best worst scaling”[Title/Abstract] OR “standard gamble”[Title/Abstract] OR “time trade off”[Title/Abstract] OR “TTO”[Title/Abstract] OR “probability trade off”[Title/Abstract] OR “utility score”[Title/Abstract] OR “preference based”[Title/Abstract] OR “preference score”[Title/Abstract] OR “multiattribute”[Title/Abstract] OR “multi attribute”[Title/Abstract] OR “euroqol 5d”[Title/Abstract] OR “EuroQol5D”[Title/Abstract] OR “EQ5D”[Title/Abstract] OR “EQ 5D”[Title/Abstract] OR “SF6D”[Title/Abstract] OR “SF 6D”[Title/Abstract] OR “HUI”[Title/Abstract] OR “15D”[Title/Abstract])</p>	
Revisión sistemática	4	<p>((“Meta-Analysis as Topic”[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR “Meta-Analysis”[PT] OR “Systematic Review”[PT] OR “Systematic Reviews as Topic”[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR “Review Literature as Topic”[MeSH]) OR (85mbase85e[TIAB] OR 85mbase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR “science citation index”[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR “relevant journals”[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ((“selection criteria”[TIAB] OR “data extraction”[TIAB]) AND “Review”[PT])) NOT (“Comment”[PT] OR “Letter”[PT] OR “Editorial”[PT] OR (“Animals”[MeSH] NOT (“Animals”[MeSH] AND “Humans”[MeSH])))</p>	659,887
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		21 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 21 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Central Nervous System Neoplasms"[MeSH Terms] OR "primary central nervous system lymphoma"[tiab] OR "primary CNS lymphoma"[tiab] OR "PCNSL"[tiab] OR "primary cerebral lymphoma"[tiab] OR "primary brain lymphoma"[tiab] OR "CNS lymphoma"[tiab] OR "central nervous system lymphoma"[tiab]	222,290
Intervención	2	thiotepa*[tiab] OR thiophosphamide*[tiab] OR triethylenethiophosphoramidate*[tiab] OR "tris(1-aziridinyl)phosphine sulfid"[tiab] OR "thio-tepa"[tiab] OR "thio tepe"[tiab] OR tespamin*[tiab] OR tespa*[tiab] OR "nsc-6396"[tiab] OR nsc6396*[tiab] OR "nsc 6396"[tiab] OR girostan*[tiab] OR "ai3-24916"[tiab] OR "ai3 24916"[tiab]	2,844
Costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	291,009
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica	1,265,262

		Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Adicionalmente se buscó en el repositorio de RedETSA evaluaciones económicas de la región. No se encontró ninguna evaluación económica que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Base de datos o repositorio		Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/	Tiotepa	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home	Tiotepa	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	https://www.nice.org.uk/	Thiotepa	0
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Tiotepa	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipold=1	Tiotepa	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	https://www.cda-amc.ca/	Thiotepa	0
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Alemania	https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results/#searchQuery=query=&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.language=en	Thiotepa	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/	Tiotepa	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	Tiotepa	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Tiotepa	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	https://ets.iecs.org.ar/home	Tiotepa	0
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Tiotepa	0

Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		21 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta el 21 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Central Nervous System Neoplasms"[MeSH Terms] OR "primary central nervous system lymphoma"[tiab] OR "primary CNS lymphoma"[tiab] OR "PCNSL"[tiab] OR "primary cerebral lymphoma"[tiab] OR "primary brain lymphoma"[tiab] OR "CNS lymphoma"[tiab] OR "central nervous system lymphoma"[tiab]	222,990
Intervención	2	thiotepa*[tiab] OR thiophosphamide*[tiab] OR triethylenethiophosphoramidate*[tiab] OR "tris(1-aziridinyl)phosphine sulfid"[tiab] OR "thio-tepa"[tiab] OR "thio tepea"[tiab] OR tespamin*[tiab] OR tespa*[tiab] OR "nsc-6396"[tiab] OR nsc6396*[tiab] OR "nsc 6396"[tiab] OR girostan*[tiab] OR "ai3-24916"[tiab] OR "ai3 24916"[tiab]	2,844
Equidad	3	((((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp]) OR ("Marital status"[Mesh]) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab])) OR ("residential environment"[tiab]) OR (rural*[tiab]) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab]) OR ("housing insecurity"[tiab]) OR ("housing strain"[tiab]) OR ("housing security"[tiab]) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3]) OR (foreclosure[tiab]) OR (eviction*[tiab]) OR ("housing loss"[tiab]) OR ("home ownership"[tiab]) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab]) OR ((("mortgage debt"[tiab] AND ("mortgage debt"[tiab])) OR (overcrowding[tiab]) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2]) OR ((("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent"[tiab] OR "live alone"[tiab]))) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp]) OR ("Culture"[Mesh:NoExp]) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp]) OR ("Language"[Mesh:NoExp]) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp]) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh]) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp]) OR ("Race Relations"[Mesh]) OR ("Ethnicity"[Mesh]) OR ("Racial Groups"[Mesh]) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp]) OR (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR	2,529,310



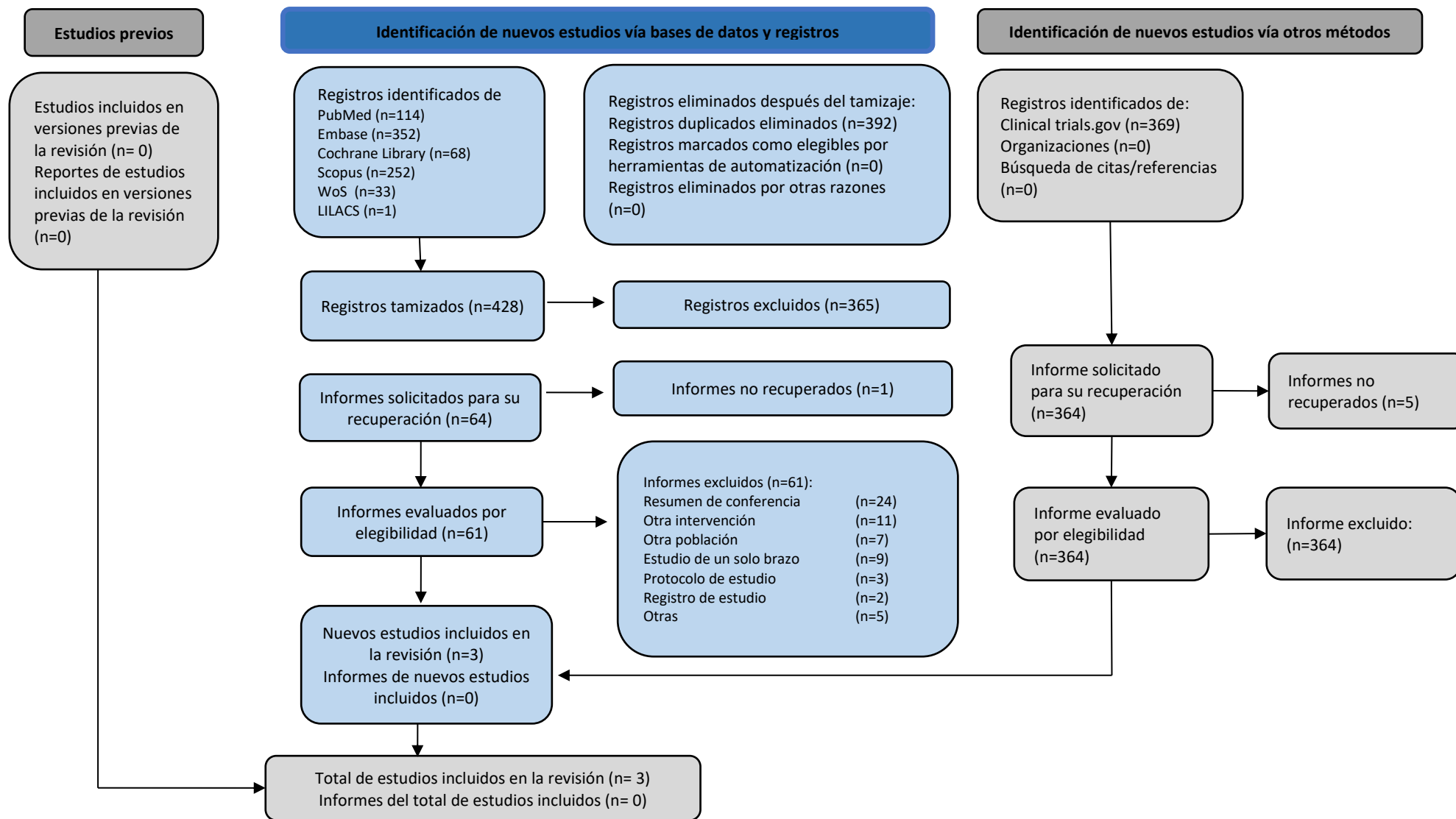
	<p>(race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR ("first nation*" [tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR ("english as a second language"[tiab]) OR ("foreign language"[tiab]) OR ("South American People"[Mesh]) OR ("Caribbean People"[Mesh]) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab]) OR (unemployment[tiab]))) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp]) OR ("gender differences"[tiab]) OR ("sex disparit*" [tiab] OR "sex difference*" [tiab])) OR ("gender identity"[tiab]) OR ("sex role"[tiab]) OR ("woman role*" [tiab] OR "women role*" [tiab]) OR ("man role*" [tiab] OR "men role*" [tiab]) OR ("gender role*" [tiab]) OR (servicewomen[tiab]) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp]) OR (Schooling[tiab]) OR ("educational status"[tiab]) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR ((("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp]) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp]) OR (disparit*[tiab]) OR (inequalit*[tiab]) OR (inequit*[tiab]) OR (equity[tiab]) OR (deprivation[tiab]) OR (gini[tiab]) OR ("concentration index"[tiab]) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Class"[Mesh]) OR ("Poverty"[Mesh]) OR ("Income"[Mesh:NoExp]) OR ("Social class*" [tiab]) OR ("social determinants"[tiab]) OR ("social status"[tiab]) OR ("social position"[tiab]) OR ("social background"[tiab]) OR ("social circumstance*" [tiab]) OR (socio-economic[tiab]) OR (socioeconomic[tiab]) OR (sociodemographic[tiab]) OR (socio-demographic[tiab]) OR (SES[tiab]) OR (disadvantaged[tiab]) OR (impoverished[tiab]) OR (poverty[tiab]) OR ("economic level"[tiab]) OR ("assets index"[tiab]) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Support"[Mesh]) OR ("Social Environment"[Mesh]) OR ("Trust"[Mesh:NoExp]) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp]) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp]) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp]) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp]) OR ("social participation"[Mesh:NoExp]) OR ("social exclusion"[tiab]) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR</p>	
--	---	--

		<p>"social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0])) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*" [tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab])) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*" [tiab] OR "health-care disparit*" [tiab])) OR ("health status disparit*" [tiab])) OR ("health disparit*" [tiab])) OR ("health inequalit*" [tiab])) OR ("health inequit*" [tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))</p>	
<p>Latinoamérica y el Caribe</p>	<p>4</p>	<p>((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH</p>	<p>1,265,262</p>



		Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Primer autor	Año	Título	Motivo de exclusión
1	Reni M	2001	Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate	Intervención y comparador no son de interés
2	Illerhaus G	2006	High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma	La intervención no es de interés
3	No se menciona al autor	2009	Trial for Patients With Newly Diagnosed Primary Central Nervous System (CNS) Lymphoma	El tipo de estudio no es el apropiado (protocolo de estudio)
4	No se menciona al autor	2009	Randomized phase II trial on primary chemotherapy with high-dose methotrexate and high-dose cytarabine with or without thiotepa, and with or without rituximab, followed by brain irradiation vs. high-dose chemotherapy supported by autologous stem cells transplantation for immunocompetent patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. - IELSG 32	El tipo de estudio no es el apropiado (protocolo de estudio)
5	Owen CJ	2010	Population-based study of the outcomes of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in the era of autologous stem cell transplantation (ASCT)	El tipo de estudio no es el apropiado (poster de conferencia)
6	Illerhaus G	2010	Do PCNSL patients need high-dose chemotherapy? Pro	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
7	Ferreri AJM	2011	Treatment of primary CNS lymphomas	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
8	Cote GM	2012	Autologous Stem Cell Transplantation with Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide (TBC) Conditioning in Patients with CNS Involvement by Non-Hodgkin Lymphoma	La población no es de interés
9	Ferreri AJM	2012	Primary CNS lymphoma	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
10	Soussain C	2012	Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: A retrospective study of 79 cases	La población no es de interés
11	Kasenda B	2012	Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma-a long-term follow-up study	La intervención no es de interés
12	Ferreri AJM	2013	Primary CNS lymphoma	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
13	Kokolo MB	2014	Effectiveness and safety of thiotepa as conditioning treatment prior to stem	La población no es de interés

N°	Primer autor	Año	Título	Motivo de exclusión
			cell transplant in patients with central nervous system lymphoma	
14	Ferreri AJM	2015	The IELSG-32 trial: Randomized Phase II trial on primary chemotherapy with high-dose methotrexate and high-dose cytarabine with or without thiotepa, and with or without rituximab, followed by brain irradiation vs high-dose chemotherapy supported by autologous stem cells transplantation for immunocompetent patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
15	Scordo M	2015	A detailed evaluation of transplant-related toxicities and outcome for patients with CNS lymphoma (CNLS) consolidated with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation (HDT-ASCT) using thiotepa, Busulfan (BU), cyclophosphamide (TBC) conditioning	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
16	No se menciona al autor	2015	High-dose Chemotherapy and ASCT or Consolidating Conventional Chemotherapy in Primary CNS Lymphoma	El tipo de estudio no es el apropiado (registro de ensayo clínico)
17	Bojic M	2015	Haematopoietic stem cell transplantation for treatment of primary CNS lymphoma: Single-centre experience and literature review	El tipo de estudio no es el apropiado (estudio de un solo brazo)
18	Chen YB	2015	Phase 2 Trial of High-Dose Rituximab With High-Dose Cytarabine Mobilization Therapy and High-Dose Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Central Nervous System Involvement by Non-Hodgkin Lymphoma	El tipo de estudio no es el apropiado (estudio de un solo brazo)
19	Kerbaux MN	2016	Autologous stem cell transplantation (ASCT) as upfront treatment in primary central nervous system lymphoma (PCNSL): A systematic review and comparative analysis in clinical trials setting	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
20	Houillier C	2016	Whole brain radiotherapy (WBRT) versus intensive chemotherapy with haematopoietic stem cell rescue (IC + HCR) for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in young patients: an intergroup ancof-goelams randomized phase II trial (PRECIS)	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
21	Ferreri AJM	2016	Effects on survival and neurocognitive functions of whole-brain radiotherapy (WBRT) and autologous stem cell transplantation (ASCT) as consolidation options after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma (PCNSL): results of the second randomization of the IELSG32 trial	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
22	Schorb E	2016	High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in	El comparador no es de interés

N°	Primer autor	Año	Título	Motivo de exclusión
			newly diagnosed primary CNS lymphoma-a randomized phase III trial (MATRix)	
23	Illerhaus G	2016	High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial	El tipo de estudio no es el apropiado (estudio de un solo brazo)
24	DeFlipp Z	2017	High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in first complete remission (CR1)	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
25	Malric C	2017	Interest of integrins targeting in glioblastoma according to tumor heterogeneity and cancer stem cell paradigm: An update	La población no es de interés
26	Alnahhas I	2017	Autologous stem cell transplant for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: A systematic review and meta-analysis	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
27	Skerenova M	2017	Circulating tumor cells and serum levels of MMP-2, MMP-9 and VEGF as markers of the metastatic process in patients with high risk of metastatic progression	La población no es de interés
28	Schorb E	2017	Induction chemo-immunotherapy with the matrix regimen in patients with newly diagnosed PCNSL-a multicenter retrospective analysis on feasibility and effectiveness in routine clinical practice	El tipo de estudio no es el apropiado (estudio de un solo brazo)
29	Schorb E	2017	High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: A European retrospective study	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
30	Amani V	2017	Characterization of 2 novel ependymoma cell lines with chromosome 1q gain derived from posterior fossa tumors of childhood	La población no es de interés
31	Martinez-Calle N	2018	Multicentre, retrospective analysis on feasibility, delivery and efficacy of matrix induction regimen in patients with newly diagnosed pcnsl in a real world setting	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
32	Martinez-Calle N	2018	Analysis of consecutive pcnsl patients from a regional UK neurosciences centre; Survival in an older cohort compares favourably to trial outcomes in younger patients	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
33	Schorb E	2018	High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in newly diagnosed primary CNS lymphoma patients > 65 years-first results of the MARiTA pilot trial	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
34	Schorb E	2019	Bicentric pilot study on ageadapted high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in newly diagnosed primary CNS lymphoma patients > 65 years-marita trial	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
35	Poynton E	2019	Real-world outcomes of older patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL): methotrexate	El tipo de estudio no es el apropiado (registro de estudio)

N°	Primer autor	Año	Título	Motivo de exclusión
			dose intensity and combination with cytarabine correlate with response and survival	
36	Brezina T	2019	First-line high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in patients with primary CNS non-hodgkin lymphomas	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
37	Kondo E	2019	High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Primary Central Nervous System Lymphoma: Data From the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Registry	El tipo de estudio no es el apropiado (estudio de un solo brazo)
38	Schorb E	2019	Age-adjusted high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly and fit primary CNS lymphoma patients	El tipo de estudio no es el apropiado (protocolo de estudio)
39	Alnahhas I	2019	Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis	La intervención no es de interés
40	Houillier C	2019	Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study	La intervención no es de interés
41	Batchelor T	2020	Myeloablative versus non-myeloablative consolidative chemotherapy for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma: results of induction therapy in Alliance 51101	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
42	Sana MK	2020	Efficacy of high dose chemotherapy with autologous transplantation for primary CNS lymphoma treatment	La intervención y el comparador no son de interés
43	Beca JM	2020	Cost-effectiveness analysis of rituximab with methotrexate, cytarabine and thiotepa for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma	El tipo de estudio no es el apropiado (otro diseño de estudio)
44	Sieg N	2021	Treatment patterns and disease course of previously untreated Primary Central Nervous System Lymphoma: Feasibility of MTX-based regimens in clinical routine	La intervención no es de interés
45	Calimeri T	2021	Results of the IELSG32 trial at a median follow-up of 88 months demonstrate that matrix followed by autologous transplant is associated with excellent survival and neurotolerability in patients with primary CNS lymphoma	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
46	Houillier C	2021	Radiotherapy (WBRT) or autologous stem-cell transplantation (ASCT) for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: Long-term results of the intergroup ANOCEF-goelams randomized phase ii precis study	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
47	Ferreri AJM	2021	Matrix induction followed by autologous stem cell transplant or whole-brain irradiation in primary CNS lymphoma. 7-year results of the IELSG32 randomized trial	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)

N°	Primer autor	Año	Título	Motivo de exclusión
48	Illerhaus G	2021	Matrix followed by autologous transplant is associated with excellent survival and neurotolerability in primary CNS lymphoma: results of the ielsg32 trial at a median follow-up of 88 months	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
49	Narvel H	2022	Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Improves Survival Outcome in Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) in a Minority Rich, Underserved Inner City Population in the Real-World Setting	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
50	de Pádua Cova Lage LA	2022	The role of whole-brain radiotherapy (WBRT) in primary central nervous system lymphoma: is it an alternative to ASCT for consolidation following HD-methotrexate based induction in low-income settings?	La intervención no es de interés
51	Nagane M	2022	Molecular pathogenesis and therapeutic development of primary central nervous system lymphoma: update and future perspectives	El tipo de estudio no es el apropiado (revisión narrativa)
52	Houillier C	2022	Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients Age 60 Years and Younger: Long-Term Results of the Randomized Phase II PRECIS Study	La intervención no es de interés
53	Illerhaus G	2022	Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) As Consolidation Therapy in Patients with Primary CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial(MATRIx/IELSG43)	El tipo de estudio no es el apropiado (resumen de conferencia)
54	Suleman A	2023	Methotrexate, cytarabine, thiotepa and rituximab (MATRIx) chemoimmunotherapy for primary central nervous system lymphoma: a Toronto experience	El tipo de estudio no es el apropiado (carta al editor)
55	Beer SA	2023	Patient Reported and Clinical Outcomes after High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Primary Central Nervous System Lymphoma	El tipo de estudio no es el apropiado (estudio de un solo brazo)
56	Othman T	2023	Impact of Thiotepa-Based Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Central Nervous System Lymphoma in First Complete Remission: A University of California Hematologic Malignancies Consortium Retrospective Analysis	El tipo de estudio no es el apropiado (estudio de un solo brazo)
57	Isbell LK	2023	Age-adjusted high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation or conventional chemotherapy with R-MP as first-line treatment in elderly primary CNS lymphoma patients - the randomized phase III PRIMA-CNS trial	La intervención no es de interés
58	Ghorbani A	2024	Glial fibrillary acidic protein, neurofilament light, matrix metalloprotease 3 and fatty acid	La población no es de interés



N°	Primer autor	Año	Título	Motivo de exclusión
			binding protein 4 as non-invasive brain tumor biomarkers	
59	Akhtar OS	2024	Comparison of Thiotepa-based Conditioning Regimens for Older Adults with Primary Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Central Nervous System Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation	El tipo de estudio no es el apropiado (estudio de un solo brazo)
60	De Groot FA	2024	Clinical characteristics and survival outcomes of patients with primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate-based polychemotherapy and consolidation therapies	Las intervenciones no son de interés
61	Schorb E	2024	High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in older, fit patients with primary diffuse large B-cell CNS lymphoma (MARTA): a single-arm, phase 2 trial	El tipo de estudio no es el apropiado (estudio de un solo brazo)

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Anexo 5a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA y/o estudio de ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global según esquema de inducción, sin considerar la consolidación <i>A los 30 meses</i>	Ferreri et al 2016 IELSG32 trial	+	+	+ ^a	+ ^b	+ ^c	+	- ^d
Sobrevida global según esquema de consolidación, sin considerar la inducción <i>A los 30 meses</i>	Ferreri et al 2017 IELSG32 trial	+	+	+ ^a	+ ^b	+	+	- ^d
Calidad de vida <i>A los 88 meses</i>	Ferreri et al 2022 IELSG32 trial	+	+	- ^e	- ^e	- ^f	+	+
Eventos adversos serios según inducción <i>A los 30 meses</i>	Ferreri et al 2016 IELSG32 trial	+	+	- ^g	+	+	+	+

Desenlace	ECA y/o estudio de ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Eventos adversos serios según consolidación <i>A los 30 meses</i>	Ferreri et al 2017 IELSG32 trial	+	+	- ^g	+	+	+	+/- ⁱ
Eventos adversos 3 y 4 según inducción <i>A los 30 meses</i>	Ferreri et al 2016 IELSG32 trial	+	+	- ^g	+	+	+	+
Eventos adversos 3 y 4 según consolidación <i>A los 30 meses</i>	Ferreri et al 2017 IELSG32 trial	+	+	- ^g	+	+	+	+/- ^j
Tasa de respuesta al final de la inducción	Ferreri et al 2016 IELSG32 trial	+	+	- ⁱ	+ ^h	+	+	+
Alteración neurocognitiva al final de la consolidación <i>A los 88 meses</i>	Ferreri et al 2022 IELSG32 trial	+	+	- ^e	- ^e	- ^f	+	+

Notas explicativas:

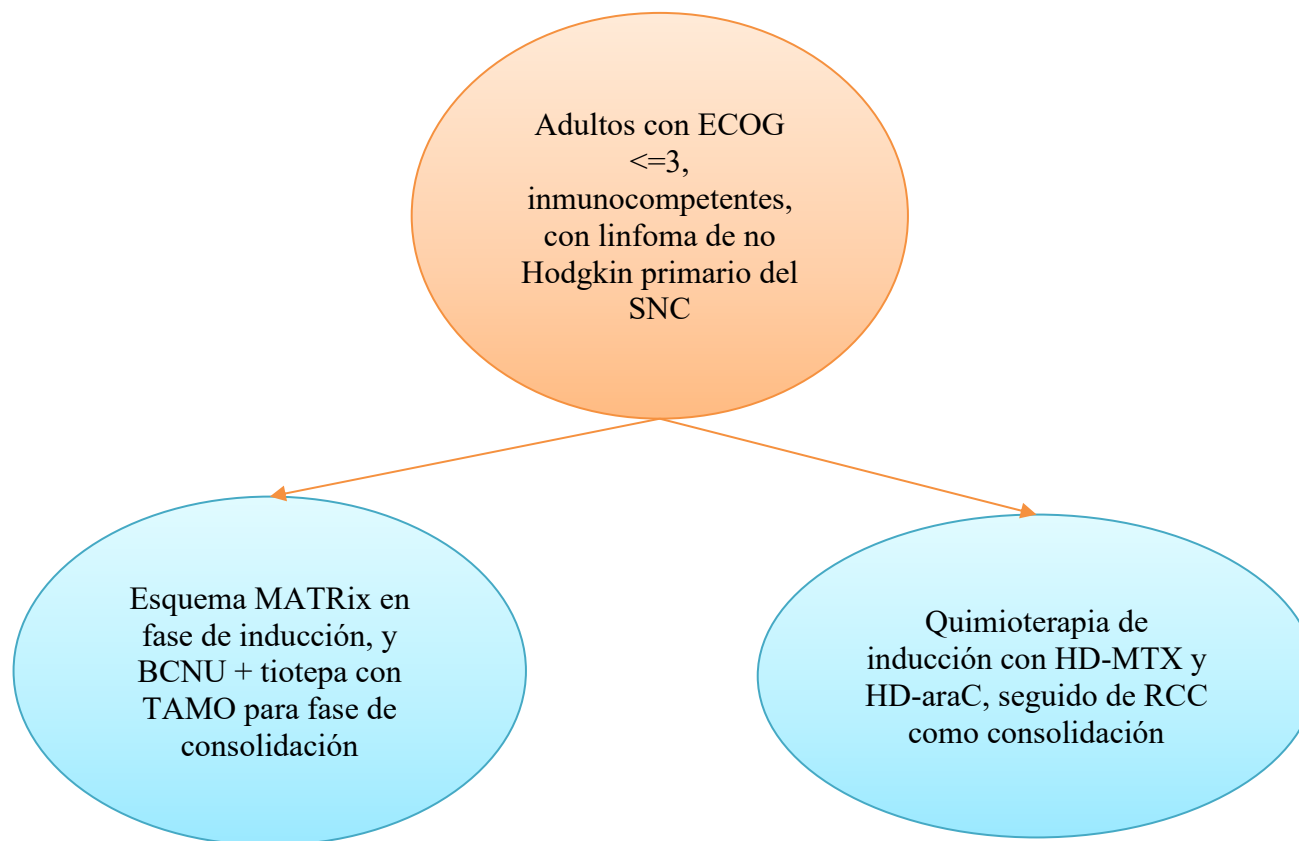
- Aunque el ensayo fue de etiqueta abierta, se considera que la supervivencia global, al tratarse de un desenlace objetivo basado en el registro de muertes, es poco susceptible a sesgos derivados del conocimiento del tratamiento administrado.
- La naturaleza de etiqueta abierta podría introducir sesgo de detección; sin embargo, dado que la supervivencia global se basa en el registro objetivo de muertes, es poco probable que los responsables del estudio influyan en dicho desenlace.
- El estudio reporta una pérdida de menos del 5% de los participantes; aunque no se detalla una estrategia para el manejo de datos incompletos, se considera que su impacto en la supervivencia global es limitado.

Investigar para proteger la salud

- d. El estudio informa que hubo un cambio ad – hoc del plan estadístico tras un análisis preliminar, esto podría afectar la estimación de la sobrevida global, al aumentar la probabilidad de declarar diferencias significativas en SG que podrían ser atribuidas al azar. Sin embargo, la magnitud de su impacto no es clara, debido a que se reconoce que el estudio pierde precisión en el error tipo I, pero trata de compensarlo al reducir el error tipo II. El estudio no está potenciado para realizar comparaciones entre los grupos y se ha evidenciado que se han hecho análisis interinos y no reporta haber hecho ajuste por análisis múltiple.
- e. Debido a que es un ensayo de etiqueta abierta, y debido a que el desenlace es subjetivo, puede haber alta preocupación de sesgo de realización y de detección.
- f. El estudio menciona que de los participantes que entraron a la terapia de consolidación, menos de la mitad fueron evaluados para la calificación de los desenlaces calidad de vida y las pruebas neurocognitivas, teniendo un alto nivel de desgaste.
- g. Se tiene preocupaciones relevantes con respecto al hecho de que la etiqueta abierta por lo que puede haberse producido un manejo diferenciado que impacte en el desarrollo de los eventos adversos evaluados.
- h. El estudio reconoce que el análisis inicial de las imágenes fue realizado por los radiólogos de cada centro. Siendo ese el caso, se tendría preocupaciones relevantes en el efecto del conocimiento del tratamiento podría tener en el reporte del tipo de respuesta. Sin embargo, también el estudio menciona que hubo un especialista en radiografía a nivel central que reviso las imágenes de los pacientes y que este si se encontraba cegado. Por lo tanto, el riesgo en la detección del tipo de respuesta es plausiblemente fiable.
- i. El conocimiento del tratamiento administrado puede haber afectado la realización del protocolo del tratamiento al tener expectativas sobre un tratamiento u otro. Esto puede haber introducido tratamientos concomitantes no reportados, aumento o disminución de la intensidad del tratamiento o interrupciones no planificadas. Aunque, la medición de la tasa de respuesta fue imagenológica pudiera haber afectado el desempeño del tratamiento y, por consiguiente, su respuesta. El estudio menciona que los pacientes pudieron recibir también dexametasona dependiendo de los requerimientos clínicos. Se entiende que los corticoides tienen la capacidad de poder reducir el tamaño tumoral. De tal modo, que el diagnóstico no puede ser realizado en la presencia de uso de corticoesteroides. Además, no se menciona en el estudio un subanálisis que discrimine el uso de corticoides y, por consiguiente, no conocemos el impacto sobre la tasa de respuesta que pudiera haber tenido el uso de corticoides.
- j. Existe un riesgo de sesgo poco claro porque el desenlace compuesto (neutropenia febril e infección) no se desagrega pudiendo tener pronósticos diferenciados por lo que la información es insuficiente para valorar el potencial de riesgo de otros sesgos.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

Anexo 1: Variantes Clínicas de la PICO



Anexo 2: Costos por cada Variante Clínica

PATOLOGIA
Linfoma de no Hodgkin primario del SNC, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso del metotrexato y trasplante autólogo de médula ósea

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
201001	CUARTO INDIVIDUAL	111	100%	297.00	32 967.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	114	100%	43.00	4 902.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	1	80%	43.00	34.40
403051	HEPATITIS B	1	100%	71.00	71.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	138.00	138.00
501002	HIV	1	100%	51.00	51.00
403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	168.00	168.00
503028	RPR	1	100%	40.00	40.00
402090	GONADOTROFINAS CORIONICAS	1	20%	85.00	17.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	31	100%	27.00	837.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	31	100%	18.00	558.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	31	100%	29.00	899.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	31	100%	17.00	527.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	31	100%	17.00	527.00
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	31	100%	62.00	1 922.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	31	100%	17.00	527.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	31	100%	39.00	1 209.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	31	100%	13.00	403.00
402082	FOSFORO	31	100%	8.00	248.00
402147	SODIO. (NA)	31	100%	19.00	589.00

402132	POTASIO. (K)	31	100%	19.00	589.00
402038	COLORO. (CL)	31	100%	19.00	589.00
402050	CREATININA	31	100%	15.00	465.00
402164	UREA	31	100%	15.00	465.00
402087	GLUCOSA	31	100%	15.00	465.00
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	116.00	116.00
402115	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO COMPLETO	1	100%	62.00	62.00
1115003	ESTUDIO MEDULA OSEA	2	100%	122.00	244.00
1115009	PUNCION MEDULA OSEA	2	100%	122.00	244.00
403036	CITOMETRIA DE FLUJO	2	100%	565.00	1 130.00
1118013	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	2	100%	343.00	686.00
1101031	RIESGO QUIRURGICO INCLUYE CONSULTA.	1	100%	192.00	192.00
1001203	CRANEOTOMIA PARA EXTIRPACION DE TUMOR	1	50%	6 209.00	3 104.50
1001210	INTERVENCIONES ESTEREOTAXICAS -DIV.METODOS	1	50%	3 112.00	1 556.00
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	7	100%	1 280.00	8 960.00
1110011	FONDO DE OJO C/CONSULTA	1	100%	90.00	90.00
1107007	ESPIROMETRIA, QUE INCLUYA; CAPAC. VITAL,FLUJO EN 1 SEG.	1	100%	59.00	59.00
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	1	100%	46.00	46.00
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	1	100%	109.00	109.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	1	100%	81.00	81.00
810077	RESONANCIA MAGNETICA DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	551.00	2 755.00
810079	RESONANCIA MAGNETICA DE COLUMNA TORAXICA CON CONTRASTE	5	100%	551.00	2 755.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	1	100%	368.00	368.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	440.00	440.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	1	100%	374.00	374.00
810016	TAC DE CUELLO CON CONTRASTE	1	100%	401.00	401.00
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	349.00	349.00
78816	TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO (**)	2	100%	1 674.00	3 348.00
101003	EVALUACIÓN MÉDICA	4	100%	49.00	196.00
1104005	KINESIOTERAPIA	20	100%	15.00	300.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	100%	42.00	84.00

96360	INFUSION LARGA	8	100%	24.00	192.00
96365	INFUSION CORTA	20	100%	13.00	260.00
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	16	100%	14.00	224.00
80300	DOSAJE DE METHOTREXATE	12	100%	68.00	816.00
808019	COLOCACION DE CATETER VENOSO CENTRAL 4FR X 13CM	4	100%	260.00	1 040.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	28	100%	45.00	1 260.00
	TRASPLANTE AUTOLOGO DE MEDULA OSEA	1	100%	159 172.46	159 172.46
404023	HEMOCULTIVO	24	16%	55.00	216.79
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	4	16%	14.00	9.20
404054	UROCULTIVO.	4	16%	55.00	36.13
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	2	16%	368.00	120.88
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	2	16%	440.00	144.53
805011	TORAX FRENTE LATERAL	4	16%	81.00	53.21
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	24	16%	37.00	145.84
1107008	GASES ARTERIALES (A.G.A)	2	16%	47.00	15.44
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	24	67%	37.00	596.32
501014	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE PLAQUETAS DE UN SOLO DONADOR	12	83%	1 198.00	11 910.04
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	12	83%	120.00	1 192.99
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	12	83%	335.00	3 330.44
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	2	47%	157.00	148.98
501006	PRUEBAS CRUZADAS.	2	47%	124.00	117.66
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	2	47%	120.00	113.87
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	2	47%	335.00	317.88
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	7%	1 280.00	5 232.12
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	7%	43.00	175.77
401039	FIBRINOGENO	24	7%	22.00	38.54
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	24	7%	19.00	33.28
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	24	7%	31.00	54.31
901001	ABDOMEN COMPLETO	4	7%	189.00	55.18
810075	RESONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN CON CONTRASTE	4	7%	551.00	160.88
403051	HEPATITIS B	4	7%	71.00	20.73
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	4	7%	138.00	40.29
403028	CARGA VIRAL PARA HEPATITIS "B" PCR	4	7%	609.00	177.81

403029	CARGA VIRAL PARA HEPATITIS "C"PCR	4	7%	602.00	175.77
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	56	7%	18.00	73.58
402081	FOSFATASA ALCALINA	56	7%	29.00	118.54
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	56	7%	17.00	69.49
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	56	7%	17.00	69.49
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	56	7%	62.00	253.43
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	56	7%	17.00	69.49
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	1%	1 280.00	784.82
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	1%	43.00	26.36
1106002	HEMODIALISIS - CASOS AGUDOS (INCLUYE SOLUCION Y MATERIAL)	24	1%	422.00	110.89
402054	DEPURACION DE CREATININA	4	1%	40.00	1.75
905006	VIAS URINARIAS COMPLETAS	4	1%	158.00	6.92
403043	ESTUDIO CONFIRMAT.DE CITOMEGALOVIRUS POR PCR	4	1%	339.00	14.85
88299	DETECCION Y CUANTIFICACION VIRAL DE BK VIRUS	8	1%	685.00	60.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	56	1%	13.00	7.97
402082	FOSFORO	56	1%	8.00	4.91
402147	SODIO. (NA)	56	1%	19.00	11.65
402132	POTASIO. (K)	56	1%	19.00	11.65
402038	CLORO. (CL)	56	1%	19.00	11.65
402050	CREATININA	56	1%	15.00	9.20
402164	UREA	56	1%	15.00	9.20
402087	GLUCOSA	56	1%	15.00	9.20
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	1%	1 280.00	784.82
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	12	1%	109.00	14.32
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	56	1%	46.00	28.20
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	1%	43.00	26.36
402163	TROPONINA	56	1%	210.00	128.76
808011	CATETERISMO CARDIACO DERECHO - VIA FEMORAL	4	1%	1 275.00	55.84
808013	CATETERISMO CARDIACO IZQUIERDO - VIA FEMORAL	4	1%	1 408.00	61.66
402027	C.K-M.B (ISOENZINA MB.DE C.FOST.)	56	1%	62.00	38.01
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	56	1%	39.00	23.91
401017	DIMERO D	4	1%	71.00	4.15
1101011	DOPPLER	4	1%	81.00	4.73

401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	24	1%	19.00	6.66
401095	TIEMPO DE TROMBINA	24	1%	31.00	10.86
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	24	1%	31.00	10.86
401039	FIBRINOGENO	24	1%	22.00	7.71
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	4	1%	440.00	25.69
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	1%	1 280.00	1 046.42
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	28	1%	43.00	17.58
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	12	1%	109.00	19.09
810069	ANGIOGRAFIA DE RESONANCIA MAGNETICA DE TORAX CON CONTRASTE	8	1%	551.00	64.35
1107015	VENTILACION CON PRESIOS POSITIVA CONTINUA EN VIA AERES (CPAP) INICIO Y MANEJO.	56	1%	43.00	35.15
301024	COLOCACION DE SONDA NASOGASTRICA	8	1%	34.00	3.97
1118019	DETECCION PCR	16	4%	208.00	121.46
404032	LEUCOCITOS EN HECES REACCION INFLAMATOR	8	4%	31.00	9.05
404010	COPROCULTIVO.	8	4%	55.00	16.06
404056	DETECCION DE TOXINA DE CLOSTRIDIUM DIFFICILE	8	4%	60.00	17.52
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	3%	1 280.00	2 092.85
96116	EMG Y NEUROCONDUCCION	4	3%	120.00	14.01
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	3%	43.00	70.31
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	16	3%	349.00	163.04
810077	RESONANCIA MAGNETICA DE CEREBRO CON CONTRASTE	8	3%	551.00	128.70
301007	PUNCION LUMBAR.	16	3%	116.00	54.19
402115	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO COMPLETO	16	3%	62.00	28.96
404014	CULTIVO DE LIQUIDOS DE PUNCION	16	3%	55.00	25.69
402106	LCR ADA	16	3%	62.00	28.96
402107	LCR PANDY	16	3%	62.00	28.96
404030	LCR BK DIRECTO - CULTIVO	16	3%	62.00	28.96
404033	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO - CON TINTA CHINA	16	3%	59.00	27.56
1118019	DETECCION PCR	48	3%	208.00	291.50
401039	FIBRINOGENO	5	7%	22.00	7.59
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	5	7%	19.00	6.55
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	5	7%	31.00	10.69
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	5	7%	18.00	6.21

402081	FOSFATASA ALCALINA	5	7%	29.00	10.00
402139	PROTEINAS TOTALES	5	7%	12.00	4.14
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	5	7%	17.00	5.86
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	5	7%	17.00	5.86
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	5	7%	12.00	4.14
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	7	7%	43.00	20.76
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	7	7%	1 280.00	617.93
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	3	2%	109.00	5.64
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	3	2%	46.00	2.38
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	3	2%	43.00	2.22
402163	TROPONINA	5	2%	210.00	18.10
402051	CREATININA FOSFOKINASA (CPK)	5	2%	62.00	5.34
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	7	2%	1 280.00	154.48
401017	DIMERO D	1	2%	71.00	1.22
1101011	DOPPLER	2	2%	81.00	2.79
Subtotal					273 050.09

Medicamentos

Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05701	Rituximab	10 mg/ mL	INY	50 mL	8	100%	402.00	3 216.00
22687	Metotrexato	500 mg	INY		52	100%	29.10	1 513.20
01876	Citarabina	500 mg	INY		112	100%	18.40	2 060.80
42888	Tiotepa	100 mg	INY		18	100%	5 800.00	104 400.00
05873	Sodio Cloruro (0.9 %)	900 mg/100 mL	INY	1 L	33	100%	3.48	114.84
17775	Carmustina	100 mg	INY		7	100%	179.00	1 253.00
05335	Paracetamol	500 mg	TAB		8	100%	0.02	0.18
26362	Hidrocortisona (como succinato sodico)	100 mg	INY		4	100%	1.31	5.24
02128	Clorfenamina maleato	10 mg/mL	INY	1 mL	4	100%	0.13	0.51

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
201001	CUARTO INDIVIDUAL	111	100%	297.00	32 967.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	114	100%	43.00	4 902.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	1	80%	43.00	34.40
403051	HEPATITIS B	1	100%	71.00	71.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	138.00	138.00
501002	HIV	1	100%	51.00	51.00
403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	168.00	168.00
503028	RPR	1	100%	40.00	40.00
402090	GONADOTROFINAS CORIONICAS	1	20%	85.00	17.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	31	100%	27.00	837.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	31	100%	18.00	558.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	31	100%	29.00	899.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	31	100%	17.00	527.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	31	100%	17.00	527.00
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPETIDASA (G-GT)	31	100%	62.00	1 922.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	31	100%	17.00	527.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	31	100%	39.00	1 209.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	31	100%	13.00	403.00
402082	FOSFORO	31	100%	8.00	248.00
402147	SODIO. (NA)	31	100%	19.00	589.00
402132	POTASIO. (K)	31	100%	19.00	589.00
402038	CLORO. (CL)	31	100%	19.00	589.00
402050	CREATININA	31	100%	15.00	465.00
402164	UREA	31	100%	15.00	465.00
402087	GLUCOSA	31	100%	15.00	465.00
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	116.00	116.00
402115	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO COMPLETO	1	100%	62.00	62.00
1115003	ESTUDIO MEDULA OSEA	2	100%	122.00	244.00
1115009	PUNCION MEDULA OSEA	2	100%	122.00	244.00
403036	CITOMETRIA DE FLUJO	2	100%	565.00	1 130.00

1118013	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	2	100%	343.00	686.00
1101031	RIESGO QUIRURGICO INCLUYE CONSULTA.	1	100%	192.00	192.00
1001203	CRANEOTOMIA PARA EXTIRPACION DE TUMOR	1	50%	6 209.00	3 104.50
1001210	INTERVENCIONES ESTEREOTAXICAS -DIV.METODOS	1	50%	3 112.00	1 556.00
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	7	100%	1 280.00	8 960.00
1110011	FONDO DE OJO C/CONSULTA	1	100%	90.00	90.00
1107007	ESPIROMETRIA, QUE INCLUYA; CAPAC. VITAL,FLUJO EN 1 SEG.	1	100%	59.00	59.00
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	1	100%	46.00	46.00
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	1	100%	109.00	109.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	1	100%	81.00	81.00
810077	RESONANCIA MAGNETICA DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	551.00	2 755.00
810079	RESONANCIA MAGNETICA DE COLUMNA TORAXICA CON CONTRASTE	5	100%	551.00	2 755.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	1	100%	368.00	368.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	440.00	440.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	1	100%	374.00	374.00
810016	TAC DE CUELLO CON CONTRASTE	1	100%	401.00	401.00
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	349.00	349.00
78816	TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO (**)	2	100%	1 674.00	3 348.00
101003	EVALUACIÓN MÉDICA	4	100%	49.00	196.00
1104005	KINESIOTERAPIA	20	100%	15.00	300.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	100%	42.00	84.00
96360	INFUSION LARGA	8	100%	24.00	192.00
96365	INFUSION CORTA	20	100%	13.00	260.00
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	16	100%	14.00	224.00
80300	DOSAJE DE METHOTREXATE	12	100%	68.00	816.00
808019	COLOCACION DE CATETER VENOSO CENTRAL 4FR X 13CM	4	100%	260.00	1 040.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	28	100%	45.00	1 260.00
	TRASPLANTE AUTOLOGO DE MEDULA OSEA	1	100%	159 172.46	159 172.46
404023	HEMOCULTIVO	24	16%	55.00	216.79
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	4	16%	14.00	9.20
404054	UROCULTIVO.	4	16%	55.00	36.13

810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	2	16%	368.00	120.88
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	2	16%	440.00	144.53
805011	TORAX FRENTE LATERAL	4	16%	81.00	53.21
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	24	16%	37.00	145.84
1107008	GASES ARTERIALES (A.G.A)	2	16%	47.00	15.44
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	24	67%	37.00	596.32
501014	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE PLAQUETAS DE UN SOLO DONADOR	12	83%	1 198.00	11 910.04
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	12	83%	120.00	1 192.99
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	12	83%	335.00	3 330.44
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	2	47%	157.00	148.98
501006	PRUEBAS CRUZADAS.	2	47%	124.00	117.66
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	2	47%	120.00	113.87
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	2	47%	335.00	317.88
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	7%	1 280.00	5 232.12
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	7%	43.00	175.77
401039	FIBRINOGENO	24	7%	22.00	38.54
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	24	7%	19.00	33.28
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	24	7%	31.00	54.31
901001	ABDOMEN COMPLETO	4	7%	189.00	55.18
810075	RESONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN CON CONTRASTE	4	7%	551.00	160.88
403051	HEPATITIS B	4	7%	71.00	20.73
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	4	7%	138.00	40.29
403028	CARGA VIRAL PARA HEPATITIS "B" PCR	4	7%	609.00	177.81
403029	CARGA VIRAL PARA HEPATITIS "C"PCR	4	7%	602.00	175.77
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	56	7%	18.00	73.58
402081	FOSFATASA ALCALINA	56	7%	29.00	118.54
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	56	7%	17.00	69.49
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	56	7%	17.00	69.49
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPETIDASA (G-GT)	56	7%	62.00	253.43
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	56	7%	17.00	69.49
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	1%	1 280.00	784.82
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	1%	43.00	26.36
1106002	HEMODIALISIS - CASOS AGUDOS (INCLUYE SOLUCION Y MATERIAL)	24	1%	422.00	110.89

Investigar para proteger la salud

402054	DEPURACION DE CREATININA	4	1%	40.00	1.75
905006	VIAS URINARIAS COMPLETAS	4	1%	158.00	6.92
403043	ESTUDIO CONFIRMAT.DE CITOMEGALOVIRUS POR PCR	4	1%	339.00	14.85
88299	DETECCION Y CUANTIFICACION VIRAL DE BK VIRUS	8	1%	685.00	60.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	56	1%	13.00	7.97
402082	FOSFORO	56	1%	8.00	4.91
402147	SODIO. (NA)	56	1%	19.00	11.65
402132	POTASIO. (K)	56	1%	19.00	11.65
402038	COLORO. (CL)	56	1%	19.00	11.65
402050	CREATININA	56	1%	15.00	9.20
402164	UREA	56	1%	15.00	9.20
402087	GLUCOSA	56	1%	15.00	9.20
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	1%	1 280.00	784.82
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	12	1%	109.00	14.32
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	56	1%	46.00	28.20
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	1%	43.00	26.36
402163	TROPONINA	56	1%	210.00	128.76
808011	CATETERISMO CARDIACO DERECHO - VIA FEMORAL	4	1%	1 275.00	55.84
808013	CATETERISMO CARDIACO IZQUIERDO - VIA FEMORAL	4	1%	1 408.00	61.66
402027	C.K-M.B (ISOENZINA MB.DE C.FOST.)	56	1%	62.00	38.01
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	56	1%	39.00	23.91
401017	DIMERO D	4	1%	71.00	4.15
1101011	DOPPLER	4	1%	81.00	4.73
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	24	1%	19.00	6.66
401095	TIEMPO DE TROMBINA	24	1%	31.00	10.86
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	24	1%	31.00	10.86
401039	FIBRINOGENO	24	1%	22.00	7.71
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	4	1%	440.00	25.69
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	1%	1 280.00	1 046.42
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	28	1%	43.00	17.58
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	12	1%	109.00	19.09
810069	ANGIOGRAFIA DE RESONANCIA MAGNETICA DE TORAX CON CONTRASTE	8	1%	551.00	64.35

1107015	VENTILACION CON PRESIOS POSITIVA CONTINUA EN VIA AERES (CPAP) INICIO Y MANEJO.	56	1%	43.00	35.15
301024	COLOCACION DE SONDA NASOGASTRICA	8	1%	34.00	3.97
1118019	DETECCION PCR	16	4%	208.00	121.46
404032	LEUCOCITOS EN HECES REACCION INFLAMATOR	8	4%	31.00	9.05
404010	COPROCULTIVO.	8	4%	55.00	16.06
404056	DETECCION DE TOXINA DE CLOSTRIDIUM DIFFICILE	8	4%	60.00	17.52
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	3%	1 280.00	2 092.85
96116	EMG Y NEUROCONDUCCION	4	3%	120.00	14.01
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	3%	43.00	70.31
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	16	3%	349.00	163.04
810077	RESONANCIA MAGNETICA DE CEREBRO CON CONTRASTE	8	3%	551.00	128.70
301007	PUNCION LUMBAR.	16	3%	116.00	54.19
402115	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO COMPLETO	16	3%	62.00	28.96
404014	CULTIVO DE LIQUIDOS DE PUNCION	16	3%	55.00	25.69
402106	LCR ADA	16	3%	62.00	28.96
402107	LCR PANDY	16	3%	62.00	28.96
404030	LCR BK DIRECTO - CULTIVO	16	3%	62.00	28.96
404033	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO - CON TINTA CHINA	16	3%	59.00	27.56
1118019	DETECCION PCR	48	3%	208.00	291.50
401039	FIBRINOGENO	5	7%	22.00	7.59
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	5	7%	19.00	6.55
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	5	7%	31.00	10.69
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	5	7%	18.00	6.21
402081	FOSFATASA ALCALINA	5	7%	29.00	10.00
402139	PROTEINAS TOTALES	5	7%	12.00	4.14
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	5	7%	17.00	5.86
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	5	7%	17.00	5.86
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	5	7%	12.00	4.14
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	7	7%	43.00	20.76
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	7	7%	1 280.00	617.93
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	3	2%	109.00	5.64
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	3	2%	46.00	2.38

104001	INTERCONSULTA DIURNA,	3	2%	43.00	2.22
402163	TROPONINA	5	2%	210.00	18.10
402051	CREATININA FOSFOKINASA (CPK)	5	2%	62.00	5.34
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	7	2%	1 280.00	154.48
401017	DIMERO D	1	2%	71.00	1.22
1101011	DOPPLER	2	2%	81.00	2.79
Subtotal					273 050.09

Medicamentos

Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05701	Rituximab	10 mg/ mL	INY	50 mL	8	100%	402.00	3 216.00
22687	Metotrexato	500 mg	INY		52	100%	29.10	1 513.20
01876	Citarabina	500 mg	INY		112	100%	18.40	2 060.80
42888	Tiotepa	100 mg	INY		18	100%	5 800.00	104 400.00
05873	Sodio Cloruro (0.9 %)	900 mg/100 mL	INY	1 L	33	100%	3.48	114.84
17775	Carmustina	100 mg	INY		7	100%	179.00	1 253.00
05335	Paracetamol	500 mg	TAB		8	100%	0.02	0.18
26362	Hidrocortisona (como succinato sodico)	100 mg	INY		4	100%	1.31	5.24
02128	Clorfenamina maleato	10 mg/mL	INY	1 mL	4	100%	0.13	0.51
03789	Dextrosa (5%)	5 g/100 mL	INY	1 L	64	100%	0.13	8.00
05889	Cloruro de sodio (20 %)	20 g/100 mL	INY	20 mL	64	100%	0.49	31.49
05551	Cloruro de potasio (20%)	20 g/100 mL	INY	10 mL	64	100%	0.25	16.20
05856	Bicarbonato de sodio (8%)	8.4 g/100 mL	INY	20 mL	64	100%	0.63	40.26
03677	Ácido folínico	50 mg	INY		20	100%	5.43	108.60
05161	Ondasetron	2 mg / mL	INY	4 mL	76	100%	0.35	26.60

02641	Dexametasona Fosfato	4mg/ml	INY		60	100%	0.31	18.60
18034	Aprepitant + Aprepitant	125mg + 80mg	TAB		5	100%	185.00	925.00
17773	Meropenem	1 g	INY		168	16%	12.69	350.13
05443	Piperacilina+Tazo bactam	4g+500mg	INY		112	16%	4.32	79.43
06471	Vancomicina Clorhidrato	500mg	INY		80	16%	1.98	26.00
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	28	67%	25.60	481.35
03088	Enoxaparina sodica	60 mg/0.6 mL	INY	0.6 mL	240	1%	9.59	25.20
04478	Loperamida	2 mg	TAB		96	4%	0.10	0.35
04293	Lactulosa	3.33 g/5 mL	SOL	240 mL	4	4%	10.89	1.59
03088	Enoxaparina sodica	60 mg/0.6 mL	INY	0.6 mL	42	2%	9.59	6.94
Subtotal								114 709.52
Total								387 759.61

PATOLOGIA

Linfoma de no Hodgkin primario del SNC, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso del metotrexato y trasplante autólogo de médula ósea

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
201001	CUARTO INDIVIDUAL	111	100%	297.00	32 967.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	114	100%	43.00	4 902.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	1	80%	43.00	34.40
403051	HEPATITIS B	1	100%	71.00	71.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	138.00	138.00
501002	HIV	1	100%	51.00	51.00

403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	168.00	168.00
503028	RPR	1	100%	40.00	40.00
402090	GONADOTROFINAS CORIONICAS	1	20%	85.00	17.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	33	100%	27.00	891.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	33	100%	18.00	594.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	33	100%	29.00	957.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	33	100%	17.00	561.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	33	100%	17.00	561.00
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	33	100%	62.00	2 046.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	33	100%	17.00	561.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	33	100%	39.00	1 287.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	33	100%	13.00	429.00
402082	FOSFORO	33	100%	8.00	264.00
402147	SODIO. (NA)	33	100%	19.00	627.00
402132	POTASIO. (K)	33	100%	19.00	627.00
402038	COLORO. (CL)	33	100%	19.00	627.00
402050	CREATININA	33	100%	15.00	495.00
402164	UREA	33	100%	15.00	495.00
402087	GLUCOSA	33	100%	15.00	495.00
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	116.00	116.00
402115	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO COMPLETO	1	100%	62.00	62.00
111500 3	ESTUDIO MEDULA OSEA	2	100%	122.00	244.00
111500 9	PUNCION MEDULA OSEA	2	100%	122.00	244.00
403036	CITOMETRIA DE FLUJO	2	100%	565.00	1 130.00
111801 3	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	2	100%	343.00	686.00
110103 1	RIESGO QUIRURGICO INCLUYE CONSULTA.	1	100%	192.00	192.00
100120 3	CRANEOTOMIA PARA EXTIRPACION DE TUMOR	1	50%	6 209.00	3 104.50
100121 0	INTERVENCIONES ESTEREOTAXICAS -DIV.METODOS	1	50%	3 112.00	1 556.00

202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	7	100%	1 280.00	8 960.00
111001 1	FONDO DE OJO C/CONSULTA	1	100%	90.00	90.00
110700 7	ESPIROMETRIA, QUE INCLUYA; CAPAC. VITAL,FLUJO EN 1 SEG.	1	100%	59.00	59.00
110101 9	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	1	100%	46.00	46.00
110101 7	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	1	100%	109.00	109.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	1	100%	81.00	81.00
810077	RESONANCIA MAGNETICA DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	551.00	2 755.00
810079	RESONANCIA MAGNETICA DE COLUMNA TORAXICA CON CONTRASTE	5	100%	551.00	2 755.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	1	100%	368.00	368.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	440.00	440.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	1	100%	374.00	374.00
810016	TAC DE CUELLO CON CONTRASTE	1	100%	401.00	401.00
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	349.00	349.00
78816	TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO (**)	2	100%	1 674.00	3 348.00
101003	EVALUACIÓN MÉDICA	4	100%	49.00	196.00
110400 5	KINESIOTERAPIA	20	100%	15.00	300.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	4	100%	42.00	168.00
96360	INFUSION LARGA	8	100%	24.00	192.00
96365	INFUSION CORTA	20	100%	13.00	260.00
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	16	100%	14.00	224.00
80300	DOSAJE DE METHOTREXATE	12	100%	68.00	816.00
808019	COLOCACION DE CATETER VENOSO CENTRAL 4FR X 13CM	4	100%	260.00	1 040.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	20	100%	45.00	900.00
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	349.00	349.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	5	100%	42.00	210.00
77295	PLANIFICACION FISICO MEDICA TRIDIMENCIONAL DE RADIOTERAPIA (3D), INCLUYENDO HISTOGRAMA DE DOSIS-VOLUMEN	2	100%	416.00	832.00
809008	ACELERADOR LINEAL CON FOTONES	18	100%	162.75	2 929.50

404023	HEMOCULTIVO	24	19%	55.00	248.61
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	4	19%	14.00	10.55
404054	UROCULTIVO.	4	19%	55.00	41.43
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	2	19%	368.00	138.62
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	2	19%	440.00	165.74
805011	TORAX FRENTE LATERAL	4	19%	81.00	61.02
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	24	19%	37.00	167.25
110700 8	GASES ARTERIALES (A.G.A)	2	19%	47.00	17.70
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	24	52%	37.00	465.90
501014	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE PLAQUETAS DE UN SOLO DONADOR	12	71%	1 198.00	10 250.15
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	12	71%	120.00	1 026.73
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	12	71%	335.00	2 866.28
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	2	32%	157.00	101.38
501006	PRUEBAS CRUZADAS.	2	32%	124.00	80.07
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	2	32%	120.00	77.49
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	2	32%	335.00	216.32
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	12%	1 280.00	8 357.31
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	12%	43.00	280.75
401039	FIBRINOGENO	24	12%	22.00	61.56
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	24	12%	19.00	53.17
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	24	12%	31.00	86.74
901001	ABDOMEN COMPLETO	4	12%	189.00	88.14
810075	RESONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN CON CONTRASTE	4	12%	551.00	256.97
403051	HEPATITIS B	4	12%	71.00	33.11
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	4	12%	138.00	64.36
403028	CARGA VIRAL PARA HEPATITIS "B" PCR	4	12%	609.00	284.02
403029	CARGA VIRAL PARA HEPATITIS "C"PCR	4	12%	602.00	280.75
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	56	12%	18.00	117.52
402081	FOSFATASA ALCALINA	56	12%	29.00	189.35
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	56	12%	17.00	111.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	56	12%	17.00	111.00
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	56	12%	62.00	404.81

402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	56	12%	17.00	111.00
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	1%	1 280.00	964.30
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	1%	43.00	32.39
110600 2	HEMODIALISIS - CASOS AGUDOS (INCLUYE SOLUCION Y MATERIAL)	24	1%	422.00	136.25
402054	DEPURACION DE CREATININA	4	1%	40.00	2.15
905006	VIAS URINARIAS COMPLETAS	4	1%	158.00	8.50
403043	ESTUDIO CONFIRMAT.DE CITOMEGALOVIRUS POR PCR	4	1%	339.00	18.24
88299	DETECCION Y CUANTIFICACION VIRAL DE BK VIRUS	8	1%	685.00	73.72
402031	CALCIO SERICO (CA)	56	1%	13.00	9.79
402082	FOSFORO	56	1%	8.00	6.03
402147	SODIO. (NA)	56	1%	19.00	14.31
402132	POTASIO. (K)	56	1%	19.00	14.31
402038	COLORO. (CL)	56	1%	19.00	14.31
402050	CREATININA	56	1%	15.00	11.30
402164	UREA	56	1%	15.00	11.30
402087	GLUCOSA	56	1%	15.00	11.30
401017	DIMERO D	4	1%	71.00	3.82
110101 1	DOPPLER	4	1%	81.00	4.36
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	24	1%	19.00	6.13
401095	TIEMPO DE TROMBINA	24	1%	31.00	10.01
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	24	1%	31.00	10.01
401039	FIBRINOGENO	24	1%	22.00	7.10
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	4	1%	440.00	23.68
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	1%	1 280.00	964.30
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	28	1%	43.00	16.20
110101 7	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	12	1%	109.00	17.60
810069	ANGIOGRAFIA DE RESONANCIA MAGNETICA DE TORAX CON CONTRASTE	8	1%	551.00	59.30
110701 5	VENTILACION CON PRESIOS POSITIVA CONTINUA EN VIA AERES (CPAP) INICIO Y MANEJO.	56	1%	43.00	32.39
301024	COLOCACION DE SONDA NASOGASTRICA	8	1%	34.00	3.66
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	56	3%	1 280.00	1 928.61

96116	EMG Y NEUROCONDUCCION	4	3%	120.00	12.91
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	56	3%	43.00	64.79
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	16	3%	349.00	150.24
810077	RESONANCIA MAGNETICA DE CEREBRO CON CONTRASTE	8	3%	551.00	118.60
301007	PUNCION LUMBAR.	16	3%	116.00	49.94
402115	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO COMPLETO	16	3%	62.00	26.69
404014	CULTIVO DE LIQUIDOS DE PUNCION	16	3%	55.00	23.68
402106	LCR ADA	16	3%	62.00	26.69
402107	LCR PANDY	16	3%	62.00	26.69
404030	LCR BK DIRECTO - CULTIVO	16	3%	62.00	26.69
404033	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO - CON TINTA CHINA	16	3%	59.00	25.40
111801 9	DETECCION PCR	48	3%	208.00	268.63
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	16	2%	43.00	12.34
402087	GLUCOSA	224	2%	15.00	60.27
404023	HEMOCULTIVO	8	2%	55.00	8.00
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	1	2%	14.00	0.25
404054	UROCULTIVO.	1	2%	55.00	1.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	7	2%	368.00	46.84
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	7	2%	440.00	56.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	7	2%	81.00	10.31
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	17	2%	37.00	11.44
110700 8	GASES ARTERIALES (A.G.A)	7	2%	47.00	5.98
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	17	2%	27.00	8.35
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	21	2%	43.00	16.42
201001	CUARTO INDIVIDUAL	21	2%	297.00	113.40
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	7	2%	250.00	31.82
103001	DIURNA	7	2%	53.00	6.75
402031	CALCIO SERICO (CA)	17	2%	13.00	4.02
402082	FOSFORO	17	2%	8.00	2.47
402147	SODIO. (NA)	17	2%	19.00	5.87
402132	POTASIO. (K)	17	2%	19.00	5.87

402038	COLOR. (CL)	17	2%	19.00	5.87
402050	CREATININA	17	2%	15.00	4.64
402164	UREA	17	2%	15.00	4.64
402087	GLUCOSA	17	2%	15.00	4.64
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	17	2%	18.00	5.56
402081	FOSFATASA ALCALINA	17	2%	29.00	8.96
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	17	2%	17.00	5.25
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	17	2%	17.00	5.25
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	17	2%	62.00	19.16
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	17	2%	17.00	5.25
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	17	7%	37.00	45.75
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	21	7%	43.00	65.67
201001	CUARTO INDIVIDUAL	21	7%	297.00	453.60
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	7	7%	250.00	127.27
103001	DIURNA	7	7%	53.00	26.98
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	17	7%	27.00	33.38
402031	CALCIO SERICO (CA)	17	7%	13.00	16.07
402082	FOSFORO	17	7%	8.00	9.89
402147	SODIO. (NA)	17	7%	19.00	23.49
402132	POTASIO. (K)	17	7%	19.00	23.49
402038	COLOR. (CL)	17	7%	19.00	23.49
402050	CREATININA	17	7%	15.00	18.55
402164	UREA	17	7%	15.00	18.55
402087	GLUCOSA	17	7%	15.00	18.55
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	17	7%	18.00	22.25
402081	FOSFATASA ALCALINA	17	7%	29.00	35.85
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	17	7%	17.00	21.02
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	17	7%	17.00	21.02
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	17	7%	62.00	76.65
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	17	7%	17.00	21.02
501014	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE PLAQUETAS DE UN SOLO DONADOR	15	4%	1 198.00	653.45
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	15	4%	120.00	65.45
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	15	4%	335.00	182.73

401054	HEMOGRAMA COMPLETO	17	4%	27.00	16.69
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	21	4%	43.00	32.84
201001	CUARTO INDIVIDUAL	21	4%	297.00	226.80
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	7	4%	250.00	63.64
103001	DIURNA	7	4%	53.00	13.49
402031	CALCIO SERICO (CA)	17	4%	13.00	8.04
402082	FOSFORO	17	4%	8.00	4.95
402147	SODIO. (NA)	17	4%	19.00	11.75
402132	POTASIO. (K)	17	4%	19.00	11.75
402038	COLOR. (CL)	17	4%	19.00	11.75
402050	CREATININA	17	4%	15.00	9.27
402164	UREA	17	4%	15.00	9.27
402087	GLUCOSA	17	4%	15.00	9.27
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	17	4%	18.00	11.13
402081	FOSFATASA ALCALINA	17	4%	29.00	17.93
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	17	4%	17.00	10.51
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	17	4%	17.00	10.51
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	17	4%	62.00	38.33
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	17	4%	17.00	10.51
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	10	4%	157.00	57.09
501006	PRUEBAS CRUZADAS.	10	4%	124.00	45.09
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	10	4%	120.00	43.64
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	10	4%	335.00	121.82
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	17	4%	27.00	16.69
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	21	4%	43.00	32.84
201001	CUARTO INDIVIDUAL	21	4%	297.00	226.80
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	7	4%	250.00	63.64
103001	DIURNA	7	4%	53.00	13.49
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	21	2%	43.00	16.42
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	7	2%	250.00	31.82
103001	DIURNA	7	2%	53.00	6.75
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	21	2%	1 280.00	488.73
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	10	2%	62.00	11.27

402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	10	2%	17.00	3.09
401039	FIBRINOGENO	10	2%	22.00	4.00
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	10	2%	19.00	3.45
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	10	2%	31.00	5.64
901001	ABDOMEN COMPLETO	3	2%	189.00	10.31
810075	RESONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN CON CONTRASTE	1	2%	551.00	10.02
403051	HEPATITIS B	1	2%	71.00	1.29
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	2%	138.00	2.51
403028	CARGA VIRAL PARA HEPATITIS "B" PCR	1	2%	609.00	11.07
403029	CARGA VIRAL PARA HEPATITIS "C"PCR	1	2%	602.00	10.95
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	17	2%	18.00	5.56
402081	FOSFATASA ALCALINA	17	2%	29.00	8.96
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	17	2%	17.00	5.25
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	17	2%	17.00	5.25
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	17	2%	62.00	19.16
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	17	2%	17.00	5.25
401017	DIMERO D	9	5%	71.00	34.85
110101 1	DOPPLER	2	5%	81.00	8.84
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	9	5%	19.00	9.33
401095	TIEMPO DE TROMBINA	9	5%	31.00	15.22
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	9	5%	31.00	15.22
401039	FIBRINOGENO	9	5%	22.00	10.80
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	3	5%	440.00	72.00
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	21	5%	1 280.00	1 466.18
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	21	5%	43.00	49.25
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	7	5%	250.00	95.45
103001	DIURNA	7	5%	53.00	20.24
110101 7	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	2	5%	109.00	11.89
810069	ANGIOGRAFIA DE RESONANCIA MAGNETICA DE TORAX CON CONTRASTE	2	5%	551.00	60.11
110701 5	VENTILACION CON PRESIOS POSITIVA CONTINUA EN VIA AERES (CPAP) INICIO Y MANEJO.	28	5%	43.00	65.67
301024	COLOCACION DE SONDA NASOGASTRICA	3	5%	34.00	5.56

104001	INTERCONSULTA DIURNA,	21	5%	43.00	49.25
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	7	5%	250.00	95.45
103001	DIURNA	7	5%	53.00	20.24
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	21	5%	1 280.00	1 466.18
96116	EMG Y NEUROCONDUCCION	4	5%	120.00	26.18
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	4	5%	349.00	76.15
810077	RESONANCIA MAGNETICA DE CEREBRO CON CONTRASTE	2	5%	551.00	60.11
301007	PUNCION LUMBAR.	4	5%	116.00	25.31
402115	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO COMPLETO	4	5%	62.00	13.53
404014	CULTIVO DE LIQUIDOS DE PUNCION	4	5%	55.00	12.00
402106	LCR ADA	4	5%	62.00	13.53
402107	LCR PANDY	4	5%	62.00	13.53
404030	LCR BK DIRECTO - CULTIVO	4	5%	62.00	13.53
404033	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO - CON TINTA CHINA	4	5%	59.00	12.87
111801 9	DETECCION PCR	12	5%	208.00	136.15

Subtotal

**126
126.24**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentraci n	Forma farmacéuti c a	Presentación	Unidade s	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
22687	Metotrexato	500 mg	INY		52	100%	29.10	1 513.20
01876	Citarabina	500 mg	INY		112	100%	18.40	2 060.80
05873	Sodio Cloruro (0.9 %)	900 mg/100 mL	INY	1 L	20	100%	3.48	69.60
03789	Dextrosa (5%)	5 g/100 mL	INY	1 L	64	100%	0.13	8.00
05889	Cloruro de sodio (20 %)	20 g/100 mL	INY	20 mL	64	100%	0.49	31.49
05551	Cloruro de potasio (20%)	20 g/100 mL	INY	10 mL	64	100%	0.25	16.20

05856	Bicarbonato de sodio (8%)	8.4 g/100 mL	INY	20 mL	64	100%	0.63	40.26
03677	Ácido folínico	50 mg	INY		20	100%	5.43	108.60
05161	Ondasetron	2 mg / mL	INY	4 mL	48	100%	0.35	16.80
02641	Dexametasona Fosfato	4mg/ml	INY		36	100%	0.31	11.16
18034	Aprepitant + Aprepitant	125mg + 80mg	TAB		4	100%	185.00	740.00
05335	Paracetamol	500 mg	TAB		9	20%	0.02	0.04
05588	Prednisona	20 mg	TAB		18	20%	0.09	0.31
17773	Meropenem	1 g	INY		168	19%	12.69	401.53
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		112	19%	4.32	91.08
06471	Vancomicina Clorhidrato	500mg	INY		80	19%	1.98	29.82
03568	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	28	52%	25.60	376.08
03088	Enoxaparina sodica	60 mg/0.6 mL	INY	0.6 mL	240	1%	9.59	30.96
04420	Lidocaina clorhidrato	2 g/ 100 g	GEL	30 g	12	1%	4.95	0.80
05934	Sucralfato	1 g/5 mL	SUS	200 mL	12	1%	7.40	1.19
05063	Nistatina	100000 UI/ mL	SUS	12 mL	12	1%	0.30	0.05
05982	Sulfametoxazol + Trimetropina	200 mg + 40 mg/5 mL	SUS	60 mL	12	1%	1.59	0.26
02188	Clorhexidina	4g/100mL	SOL	120mL	8	1%	4.50	0.48
04085	Insulina humana (ADN recombinante)	100UI/mL	INY	10mL	16	2%	13.50	3.87

17773	Meropenem	1 g	INY		168	2%	12.69	38.76	
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		112	2%	4.32	8.79	
06471	Vancomicina Clorhidrato	500mg	INY		80	2%	1.98	2.88	
03568	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	28	7%	25.60	52.13	
03088	Enoxaparina sodica	60 mg/0.6 mL	INY	0.6 mL	240	5%	9.59	125.54	
Subtotal								5	780.69
Total								131	906.93

ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Jean Franco RODRIGUEZ ALARCON	Médico cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Andrea ULLOA DEL CASTILLO	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Naysha BECERRA CHAUCA	Obstetra	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Meyer HELIZALDE CCAMA	Médico cirujano	INS/CETS	Coordinador de gestión
5	María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Representante de la Dirección General de Medicamentos e Insumos Médicos
6	Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Licenciada en Enfermería	FISSAL	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL)
7	Miguel Armando ZUÑIGA OLIVARES	Médico cirujano, especialista en gestión en salud	SALUDPOL	Representante del Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL)
8	Maria Luisa MERMA POLANCO	Químico Farmacéutico	DPCAN	Representante de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)
9	Janet Roxana LOAYZA FERNANDEZ	Médico Cirujano	DGAIN	Representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN)

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
10	Jule Franve VASQUEZ CHAVEZ	Médico cirujano, especialista en medicina general y oncológica	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON)
11	Alfredo Gabriel WONG CHANG	Médico cirujano, especialista en hematología	HERM	Representante del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HERM)

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Jean Franco RODRIGUEZ ALARCON	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Andrea ULLOA DEL CASTILLO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Naysha BECERRA CHAUCA	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Meyer HELIZALDE CCAMA	Coordinador de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Miguel Armando ZUÑIGA OLIVARES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
María Luisa MERMA POLANCO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Janet Roxana LOAYZA FERNANDEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jule Franve VASQUEZ CHAVEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Alfredo Gabriel WONG CHANG	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

PREGUNTA:

¿Debería usarse metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina con tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea (Auto-TMO) en fase de consolidación en lugar del esquema estándar basado en quimioterapia de inducción con metrotexato a altas dosis y citarabina seguido de radioterapia de cerebro completo como tratamiento de consolidación en adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el trasplante autólogo de médula ósea?

Población:	Adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para uso de metrotexato ni para el trasplante autólogo de médula ósea
Intervención:	Metrotexate, citarabina, rituximab y tiotepa (Esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina más tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea (autoTMO) en fase de consolidación.
Comparador:	Esquema estándar basado en quimioterapia de inducción con metotrexato a altas dosis y citarabina, seguido de radioterapia de cerebro completo como tratamiento de consolidación.
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos 3 y 4 • Tasa de respuesta al final de la inducción • Alteración neurocognitiva
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Necesidad clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta). - Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta). 	<ul style="list-style-type: none"> - En el PNUME, se cuenta con la terapia de comparación para poder atender a los pacientes con LPSNC. - Esta terapia de inducción y consolidación está contemplada como posibilidad en guías internacionales. 	El grupo de trabajo considero por mayoría que existía alternativa de tratamiento para esta población.
<p>Efectos deseables</p> <p>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</p>	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción "moderado" debido a que se encontró efecto	Ninguno.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No lo sé 	en la sobrevida global según la inducción, la tasa de respuesta al final de la inducción y mejor desempeño en las pruebas neurocognitivas.	
Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No sé 	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “pequeño”, debido a que la mayoría de los efectos adversos eran de carácter hematológico y estos eran esperables por el objetivo mieloablativo de la terapia.	Ninguno.
Certeza de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i> <ul style="list-style-type: none"> - Muy baja - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido 	La certeza global de la evidencia fue calificada como “muy baja”, debido que se valoró la calificación más baja de los desenlaces críticos.	Ninguno.
Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé 	Los representantes del grupo de trabajo considerando que los efectos deseables fueron calificados como “moderados”, los efectos indeseables como “pequeños”. A pesar de tener una certeza de la evidencia “muy baja”. El grupo de trabajo decidió por mayoría que el balance de los efectos “probablemente favorece a la intervención”.	Ninguno.
Nivel de innovación <ul style="list-style-type: none"> - TS no innovadora - TS innovadora 	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad que la tecnología sanitaria era “no innovadora”, ya que no cumplía con la definición propuesta en el documento técnico.	Ninguno.
Equidad <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida 	Los representantes del grupo de trabajo decidieron por mayoría calificar la equidad en salud de la intervención como “no lo sé” en	Ninguno.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé 	ausencia de estudios que pudieran abordar la población y la intervención específica.	
<p>Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	El análisis de los recursos necesarios (costos) fue valorado por el grupo de trabajo como "costos extensos".	Ninguno.
<p>Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - Ningún estudio incluido 	No se identificaron estudios nacionales o de la región sobre la costo-efectividad de la intervención. Por este motivo, la costo-efectividad fue valorada como "ningún estudio incluido".	Ninguno.

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicios						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

TIPO DE RECOMENDACIÓN**RECOMENDACIÓN EN CONTRA****No se recomienda el uso****REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN****a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para trasplante autólogo de médula ósea no recomendamos el uso de metrotexato, citarabina, rituximab y tiotepa (esquema MATRix) en fase de inducción y carmustina con tiotepa seguida de trasplante autólogo de médula ósea (Auto-TMO) en fase de consolidación (**Recomendación en contra basada en una certeza general de la evidencia “muy baja”**).

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso, por mayoría, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada debido a los costos extensos y la certeza general de la evidencia “muy baja”.

b. Justificación

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En pacientes adultos con ECOG ≤ 3 , inmunocompetentes, con linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central, sin tratamiento sistémico previo y sin contraindicaciones para el uso de metrotexato ni para el trasplante autólogo de médula ósea, la magnitud de los beneficios fue calificada como moderada y los daños fueron considerados como pequeños. El grupo de trabajo consideró que la intervención mostró un efecto relevante durante la fase de inducción y un mejor desempeño en desenlaces neurocognitivos durante la consolidación. Asimismo, los eventos adversos observados eran esperables y no se asociaron con mortalidad. A pesar de que la certeza de la evidencia fue calificada como “muy baja”. El grupo de trabajo decidió que el balance de los efectos probablemente favorecía a la intervención.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global de la evidencia fue calificada como "muy baja".	Se consideró en base a los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación se emitió en función de la evaluación de los efectos sobre los desenlaces críticos, específicamente, sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios, todos ellos considerados desenlaces finales.
Uso de recursos	Los recursos para implementar la intervención fueron considerados como "costos extensos".	La diferencia de los costos entre la intervención y el comparador fue de S/. 255,852.68.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido.	No fue posible determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.		