



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Tratamiento con rituximab asociado a quimioterapia en
pacientes con linfoma no Hodgkin tipo B en el Hospital
Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2010 – 2012**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Oncología Médica

AUTOR

Concha Valencia, Dandy Guillermo

LIMA – PERÚ
2014

DEDICATORIA

A Dios, a mis Padres, Hermanos por su apoyo constante.

INDICE

RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCION.....	6
2. PLANEAMIENTO DEL ESTUDIO	
2.1 Planteamiento del Problema.....	8
2.2 Antecedentes.....	8
2.3 Marco Teorico.....	12
2.4 Hipotesis.....	22
2.5 Objetivos.....	22
3. MATERIAL Y METODOS.....	23
3.1 Tipo de Estudio.....	23
3.2 Diseño de Investigación.....	23
3.3 Universo y Población a Estudiar.....	24
3.4 Muestra de Estudio – Tamaño muestral.....	24
3.5 Criterios de Inclusión.....	24
3.6 Criterios de Exclusión.....	24
3.7 Descripción de Variables.....	25
3.8 Tareas Específicas y Recolección de datos.....	30
3.9 Procesamiento y análisis de Datos.....	30
4. RESULTADOS.....	32
5. DISCUSIÓN.....	43
6. CONCLUSIONES.....	45
7. RECOMENDACIONES.....	45
8. BIBLIOGRAFIA.....	46
9. ANEXOS.....	47

RESUMEN.

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TIPO B EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2010-2012.

Investigador: Dr. Dandy Guillermo Concha Valencia.

Asesor: Dr. Brady Beltran Garate.

Introducción: El linfoma es un tipo de cáncer originado en los tejidos linfoides. El tipo no Hodgkin (LNH) representa 90% de los casos. El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es el linfoma más frecuente de los linfomas no Hodgkinianos (constituye entre un 30% y un 50% de todos los LNH)¹

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins ESSALUD - Perú ha incorporado en petitorio nacional este tipo de anticuerpo monoclonal anti-CD20 desde el año 2009. El presente estudio tiene como finalidad establecer la eficacia y seguridad de los regímenes de quimioterapia asociados a este anticuerpo monoclonal anti-CD20, como es el Rituximab.

Formulación del Problema:

¿Cuál es la eficacia y seguridad del Rituximab asociado a quimioterapia en el tratamiento de pacientes con Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2010 - 2012?

Objetivo General.

- Evaluar la supervivencia libre de evento a los 12 meses tras 6 ciclos de tratamiento con Rituximab asociado a quimioterapia (R+Q) en pacientes con LNH DCGB

Metodología.

- **Tipo de Estudio:** RETROSPECTIVO ANALÍTICO TRANSVERSAL.

RESULTADOS - DISCUSIÓN

De los 59 pacientes sometidos al tratamiento 53 pacientes se encuentran vivos hasta el final del seguimiento, se produjeron seis fallecimientos cinco de los cuales se produjo durante el tratamiento y el sexto antes de los seis meses. La sobrevida libre de evento fue de 86.44%. La sobrevida Global fue de 89.9% con una media de 25.9 meses similar a lo hallado por el Grupo Francés (GELA) que reportan una sobrevida global a los dos años de 70% por debajo del Grupo Alemán (estudio MINT) que reporta una sobrevida global de 97% pero es necesario recordar que su población incluyó LDCGB de bajo riesgo. La prevalencia de LNH DCGB fue de 0.01%, la tasa de respuesta global fue de 86.44%. Los pacientes con LNH DCGB de riesgo alto (según IPI) tuvieron menor sobrevida en relación a los de riesgo intermedio y riesgo bajo pero no fue estadísticamente significativo. En cuanto al estadio clínico se evidencio que los pacientes con estadio III y IV muestran peor sobrevida (estadísticamente significativo); así mismo los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron peor sobrevida (estadísticamente significativo).

La mayoría de pacientes (91.5%) cumplieron un tratamiento regular y oportuno, solo el 8.5% tuvieron algún tipo de retraso fundamentalmente debido a complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin, Rituximab, sobrevida global

SUMMARY.

TREATMENT ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY RITUXIMAB IN PATIENTS WITH TYPE B NON-HODGKIN LYMPHOMA IN THE EDGARDO REBAGLIATI MARTINS NATIONAL HOSPITAL 2010-2012.

Researcher: Dr. Guillermo Concha Dandy Valencia.

Advisor: Dr. Brady Beltran Garate.

Introduction:

Lymphoma is a cancer that starts in lymphoid tissues. The non-Hodgkin lymphoma (NHL) represents 90% of cases. Diffuse large B cell lymphoma (LDCGB) is the most common lymphoma non-Hodgkin lymphomas (is between 30% and 50% of all NHL)¹

Edgardo Rebagliati Martins National Hospital- ESSALUD - Peru national petition has been incorporated into this type of anti-CD20 monoclonal antibody since 2009. This study aims to establish the efficacy and safety of chemotherapy regimens associated with this monoclonal antibody anti-CD20, such as rituximab.

Problem Formulation:

What is the efficacy and safety of rituximab in combination with chemotherapy in the treatment of patients with Non-Hodgkin Lymphoma Diffuse Large Cell B in the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2010 - 2012?

General Objective.

- Evaluate the event free survival at 12 months after 6 cycles of treatment with Rituximab in combination with chemotherapy (R + Q) in patients with NHL DCGB

Methodology.

o Type of Study: ANALYTICAL RETROSPECTIVE TRNASVERSE.

RESULTS - DISCUSSION

Of the 59 patients under treatment 53 patients are alive until the end of follow-up, there were six deaths five of which occurred during treatment and the sixth before six meses. La event-free survival was 86.44%. The Global survival was 89.9% with a mean of 25.9 months, similar to what was found by the French Group (GELA) reporting an overall survival at two years of 70% below the group German (MINT study) reporting an overall survival 97% but we must remember that its population included riesgo. La LDCGB low prevalence of NHL DCGB was 0.01%, the overall response rate was 86.44%. DCGB NHL patients at high risk (according IPI) had lower survival relative to intermediate-risk and low-risk but was not statistically significant. As the clinical stage was evident that patients with stage III and IV show worse survival (statistically significant); Likewise patients with hypoalbuminemia had worse survival (statistically significant).

Most patients (91.5%) met regularly and timely treatment, only 8.5% had some type of delay mainly due to complications.

KEYWORDS: NHL, rituximab, overall survival

1. INTRODUCCIÓN.

El linfoma es un cáncer de las células linfoides originado en los tejidos linfoides. El tipo no Hodgkin (LNH) representa 90% de los casos. Para el 2010 se estimó aproximadamente 65 000 nuevos casos de LNH en los Estados Unidos, siendo la sexta neoplasia más diagnosticada constituyendo el 4% de los nuevos casos de cáncer y es la responsable del 4 % de muertes por cáncer. El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es el linfoma más frecuente de los linfomas no Hodgkinianos (constituye entre un 30% y un 50% de todos los LNH)¹

Los linfomas no Hodgkin (LNH) comprenden un grupo heterogéneo de patologías que difieren desde la morfología, origen, inmunohistoquímica citogenética, biología molecular y especialmente en la posibilidad de curación de los pacientes.

Los registros internacionales reportan un incremento en la incidencia de linfomas en los últimos 20 años, casi duplicándose el número de casos anuales. Se dice que los casos de linfoma se incrementan anualmente entre un 3 a 7 por ciento, aunque éstos son reportes de países desarrollados como Estados Unidos.³

El tratamiento estándar de estos pacientes ha sido la combinación de quimioterapia como ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP), con el que se consiguen alrededor de un 80% de respuestas globales (RG) (aproximadamente el 50% son remisiones completas) y una supervivencia libre de enfermedad del 30-50%.⁴ Los intentos de mejorar estos resultados utilizando regímenes en los que se añadía otros fármacos citotóxicos no mejoraron la RG ni la supervivencia libre de evento (SLE) ni la supervivencia global (SG).⁵

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano / murino que se une al antígeno CD20 de la membrana de los linfocitos B y activa la lisis mediada por complemento y la lisis mediada por anticuerpos. La adición de rituximab al tratamiento de primera línea con quimioterapia ha mejorado los resultados históricos de respuesta y supervivencia.⁶

La aprobación de un anticuerpo monoclonal anti CD20 quimérico , ha revolucionado el tratamiento del cáncer también valida el hecho que dirigir una terapia contra el CD20 provee una mejora en la tasa de respuesta global en las neoplasias de células B. La introducción de rituximab ha venido a revolucionar los resultados del tratamiento al poder ofrecer a los pacientes una mayor posibilidad de curación (76% a cinco años)⁷ en los linfomas agresivos, y aumentar el periodo sin enfermedad de siete a 27 meses en los linfomas indolentes.⁸

Las indicaciones para estos anticuerpos monoclonales está establecida para todos los linfomas de estirpe B tanto de alto grado como indolente, en diferentes escenarios.

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins ESSALUD en Perú ha incorporado en petitorio nacional este tipo de anticuerpo monoclonal anti-CD20 desde el año 2009. El presente estudio tiene como finalidad establecer la eficacia y seguridad de los regímenes de quimioterapia asociados a este anticuerpo monoclonal anti-CD20, como es el Rituximab teniendo en cuenta que este es un tratamiento “relativamente nuevo” en nuestro hospital y se desconoce su real tasa de respuesta en nuestros pacientes, los efectos adversos producto de su administración; tomando en cuenta las características raciales, genéticas e idiosincráticas propias de nuestra población ya que se carece de estudios locales al respecto. Para de esta manera tener estudios sobre la eficacia de este producto, así como predecir la falta de respuesta muy importante para afinar las indicaciones exactas de su uso y evitar administraciones o tratamientos innecesarios por los altos costes que demanda su uso.

2. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO

2.1 Planteamiento del problema: Formulación.

¿CUAL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOQUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CELULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2010 - 2012?

2.2 Antecedentes del problema

A. En España, 2007 Schulz H, Bohlius J y col. Realizaron un metanálisis, incluyeron siete ensayos controlados aleatorios que incluían 1 943 pacientes con linfoma folicular, linfoma de células del manto u otros linfomas indolentes. Cinco estudios se publicaron como artículos de texto completo, y dos se presentaron en forma de resumen. Los pacientes tratados con R-quimio presentaron una mejor supervivencia global (cociente de riesgos [CR] para la mortalidad 0,65; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,54 a 0,78), respuesta global (riesgo relativo de la respuesta tumoral 1,21; IC del 95%: 1,16 a 1,27) y control de la enfermedad (CR del evento de enfermedad 0,62; IC del 95%: 0,55 a 0,71) que los pacientes tratados con quimioterapia sola. La R-quimio mejoró la supervivencia global de los pacientes con linfoma folicular (CR para la mortalidad 0,63; IC del 95%: 0,51 a 0,79) y de los pacientes con linfoma de células del manto (CR para la mortalidad 0,60; IC del 95%: 0,37 a 0,98). Sin embargo, en el último caso, hubo heterogeneidad entre los ensayos (p 0,07), lo que hizo que el beneficio de supervivencia fuera menos fiable. La revisión sistemática demostró una SG mejor para los pacientes con linfoma indolente, en particular en los subgrupos de linfomas foliculares y linfomas de células del manto cuando recibieron tratamiento con R-quimio en comparación con quimioterapia sola.⁹

B. En México, 2007 Márquez y Nieto en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en 60 pacientes durante un periodo de 5 años para determinar respuesta al tratamiento y supervivencia libre de enfermedad; se estratificaron los

pacientes mediante clasificación de Ann Arbor y el Índice Pronóstico Internacional (IPI); se obtuvieron muestras histopatológicas y determinación antigénica del CD20; se administró esquema de rituximab y CHOP en 8 dosis. Se obtuvo una respuesta hematológica con remisión completa de 54 pacientes (90%) con recaída de 6 pacientes (10%), 59 pacientes (98.3%) se mantienen en remisión y supervivencia del 100% (60 pacientes) en un periodo de 5 años. El esquema rituximab + CHOP en tratamiento de los pacientes con linfoma no Hodgkin ofrece una alternativa eficaz, adecuada tolerancia, perfil de seguridad óptimo e incremento significativo en el periodo de supervivencia libre de enfermedad.¹⁰

- C. En Norteamérica, 2006 Habermann TM y col; en el hospital de San Diego se realizó un trabajo multicéntrico se trataron 632 pacientes de forma aleatorizada con CHOP, R-CHOP, CHOP+ mantenimiento (rituximab cada 6 meses durante 2 años), o R-CHOP + mantenimiento. La conclusión fue que el rituximab mejora la SLE tanto en inducción como en mantenimiento, pero el mantenimiento no añade beneficio si ya se ha utilizado en la inducción.¹¹

- D. En Francia, 2002 Coiffier B, Lepage el grupo francés Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) se incluyeron 399 pacientes diagnosticados de LDCGB no tratados previamente, con edades comprendidas entre 60 y 80 años. 197 de ellos recibieron 8 ciclos de CHOP y 202 se trataron con 8 ciclos de rituximab-CHOP (R-CHOP). Los resultados fueron los siguientes: RC: 63% vs 76% (p=0,005), SG a los 2 años 57% vs 70% (p=0,007). Estas diferencias se mantuvieron en pacientes con IPI $\geq 2^4$. Estos resultados hicieron que el rituximab se aprobara como tratamiento de primera línea en el LDCGB.¹²

- E. En Alemania, 2004 Pfreundschuh M, Truemper L; el estudio MInT liderado por el grupo alemán de linfomas, se trataron 824 pacientes menores de 60 años con LDCGB de bajo riesgo de forma aleatorizada con 6 ciclos de CHOP-like o 6 ciclos de R-CHOP-like. Los resultados

fueron los siguientes: RC: 67% vs 81% ($p=0,0001$), TTF a los 2 años 60% vs 76% ($p=0,00001$), SG a los 2 años 87% vs 94% ($p=0,001$). La conclusión es que el rituximab también mejora el resultado del tratamiento del LDCGB en pacientes jóvenes con índice pronóstico internacional (IPI) de bajo riesgo.¹³

F. En España, 2004 González-Barca E y col., grupo de Estudio de Cataluña y Barcelona (GELCAB) realizó un estudio de tratamiento con R-CHOP de pacientes con LDCGB. Desde enero de 2002 hasta junio de 2004 se incluyeron 155 pacientes de hasta 80 años de edad. La SLE de todo el grupo fue del 69%, con una mediana de seguimiento de 1 año. No se encontraron diferencias entre la SLE de los pacientes ancianos y la de los jóvenes. La SLE de los pacientes con IPI 0-2 fue del 81%, con una mediana de seguimiento de 1 año.^{14,15}

G. En Estados Unidos, 2009 Schneider T , Z Molnár y col., compararon los resultados con los datos históricos de los pacientes que sólo recibieron tratamiento CHOP como tratamiento. Entre septiembre de 2002 y abril de 2005, 140 pacientes con diagnóstico reciente LNH DCGB, sin tratamiento previo comenzó a recibir tratamiento con R-CHOP en un solo centro. Los criterios de selección incluidos en estadio avanzado (estadios clínicos III-IV), o el tamaño del tumor de gran tamaño (> 7 cm) y / o B síntoma o manifestación extranodal en el caso de los estadios clínicos I-II. Los resultados se compararon con los datos de 130 pacientes que sólo recibieron tratamiento CHOP en el pasado. En los pacientes que recibieron R-CHOP, los resultados terapéuticos son superiores en todos los parámetros. Durante una media de seguimiento de 44 o 52 meses, la tasa de remisión total fue del 73,6% en el grupo R-CHOP en comparación con el 47,7% en el grupo CHOP. La supervivencia global a 5 años fue de 68,6% frente a 41,0% (RR: 0.4293, IC: 0.2963-0.6221, $p < 0,0001$), la supervivencia libre de eventos fue de 59,8% frente a 33,5% (RR: 0.5038, CI: 0.3606- 0,7038, $p < 0,0001$) y la supervivencia libre de progresión fue de 64,4% frente a 37,6% (RR: 0.4915, IC: 0.3442-0.7019, $p < 0,0001$). Ya que los parámetros pronósticos fueron más favorables en el grupo R-CHOP, los grupos de

pacientes también se compararon mediante la puntuación de pronóstico Índice Internacional. Una vez más, se encontraron diferencias significativas en los análisis de subgrupos. La supervivencia global a 5 años fue de 74,4% vs 47,9% (RR: 0.4475, IC: 0.2418-0.8285, p = 0,0084) y 52,0% vs 28,8% (RR: 0.4989, IC: 0.3098-0.8035, p = 0,003) en el grupo de buen pronóstico y en el grupo con mal pronóstico, respectivamente. En el grupo de muy buen pronóstico, la diferencia estadística entre los dos grupos en función de los parámetros de supervivencia a 5 años se mantuvo indetectable como resultado del efecto terapéutico (OS y EFS: CHOP: 100% 62,5% de R-CHOP: 90,9% y 87,0%, p = 0,3873 y p = 0,1702). Combinando el tratamiento estándar CHOP con rituximab resultó en una mejora significativa de los resultados terapéuticos, independientemente de la agrupación de pronóstico.¹⁶

H. En Italia, 2008 Ferrara F , R Ravasio, compararon la eficacia (supervivencia) y los costos médicos directos de los dos regímenes de quimioterapia, con R-CHOP y CHOP en el tratamiento de LNH DCGB en pacientes jóvenes con un buen pronóstico, el modelo proporciona una estimación de la supervivencia media (años de vida ganados [AVG]) y la media de los costes (costes médicos directos) durante un período de 3 años. El AVG con el régimen R-CHOP fue mayor (2.697 AVG por paciente) que con el régimen CHOP (2.517 AVG por paciente). Al tomar en cuenta el costo de la terapia de rescate, el coste medio total del tratamiento por paciente fue menor con el régimen R-CHOP (22,113.44 euros) que con el régimen CHOP (22,831.17 euros). Los análisis de sensibilidad mostró que el coste-efectividad incremental por AVG ratios de respuesta completa a los 5 meses (16,816.00 euros) y para la supervivencia libre de recidiva a los 3 años (11,967.12 euros) por debajo del umbral aceptado internacionalmente (50.000 euros). Además, para la supervivencia a los 3 años, con R-CHOP se confirmó como la terapia dominante (menor los costos esperados de media, un mayor número de AVG).¹⁷

2.3 Marco Teórico

2.3.1 LINFOMA NO HODGKIN (LNH) B.¹⁸

A. EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA

- **INCIDENCIA:** Los LNH son cada vez más frecuentes con unos 60 000 casos nuevos anuales en Estados Unidos. Se desconocen los motivos por los cuales la incidencia está aumentando espectacularmente.
- **EDAD Y SEXO:** Los Linfomas Linfocíticos de linfocitos pequeños se observan en los ancianos. El linfoma linfoblástico muestra predilección por los adolescentes varones y los adultos jóvenes. Los linfomas foliculares aparecen principalmente en los adultos de mediana edad. El linfoma Burkitt se observa en niños y adultos jóvenes.
- **ETIOLOGÍA:** En la aparición de los linfomas, se ha considerado la implicación de una etiología vírica y una regulación inmunitaria anómala. Sin embargo, sólo en una minoría de los casos puede identificarse un agente etiológico.
 - **Virus ARN:** El virus linfótrofo de linfocitos T humano 1 (HTLV-1) se asocia a la leucemia /linfoma de linfocitos T del adulto (ATLL). El VIH causa sida y el déficit inmunitario resulta asociarse a los linfomas de linfocitos B de grado elevado. La infección crónica por el virus de la hepatitis C se ha asociado a un linfoma de linfocitos B inactivo.
 - **Virus ADN:** En el genoma de las células del linfoma de Burkitt africano, se ha encontrado el VEB. Este virus también se detecta en las biopsias de linfoma nasal de linfocitos NK y de linfocitos T. Así mismo se ha asociado a linfomas en situaciones caracterizadas por una disminución en la vigilancia inmunológica, como sucede en los pacientes con síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, el trasplante de órganos y, en muchos casos un linfoma asociado al VIH.
 - La infección crónica por *H.pylori* de la mucosa gástrica está claramente asociada al linfoma gástrico. La erradicación de la infección produce la remisión en más de los dos tercios de los pacientes.

B. ANATOMIA PATOLOGICA Y EVOLUCION NATURAL

Se han utilizado dos sistemas de clasificación complementarios de los Linfomas No Hodgkin: La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se basa en la clasificación REAL (Revised European American Lymphoma) y la Working formulation (WF). La WF toma y describe los linfomas más frecuentes en términos de comportamiento biológico o “grados”. La Clasificación REAL/OMS intenta diferenciar entidades de linfomas según sus características clínicas, anatomopatológicas, inmunológicas y/o genéticas distintivas, e incluye los linfomas poco frecuentes.¹⁸

B.1 LA CLASIFICACIÓN REAL ACTUALIZADA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 2008.

Neoplasia de células B

- Neoplasia de células B precursoras: leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras/linfoma linfoblástico (LLB).
- Neoplasias periféricas de células B.
 1. Leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas.
 2. Leucemia prolinfocítica de células B.
 3. Linfoma linfoplasmacítico/inmunocitoma.
 4. Linfoma de células del manto.
 5. Linfoma folicular.
 6. Linfoma extranodal de células B de la zona marginal de tipo de tejido linfoide relacionado con la mucosa (TLAM).
 7. Linfoma extranodal de células B de la zona marginal (\pm células B monocitoides).
 8. Linfoma esplénico de la zona marginal (\pm linfocitos vellosos).
 9. Leucemia de células pilosas.
 10. Plasmacitoma y mieloma de células plasmáticas.
 11. Linfoma de células B grandes difuso.
 12. Linfoma de Burkitt.

B.2 CLASIFICACION WORKING FORMULATION DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS.¹⁸

TIPO DE LINFOMA	FRECUENCIA %	Mediana de Edad (años)	Estadio III o IV	Mediana de Supervivencia
BAJO GRADO				
A. Linfocítico; plasmocitoide	3.6	60	89	5
B. Folicular, linfocitos pequeños escindidos.	22.5	54	82	7.2
C. Folicular, mixto (linfocitos pequeños escindidos y grandes)	7.7	56	73	5.1
GRADO INTERMEDIO				
A. Folicular, linfocitos grandes	3.8	55	73	3.0
	6.9	58	72	3.4
B. Difuso, pequeños escindidos	6.7	58	55	2.7
C. Difuso, mixto (pequeños escindidos y grandes)	19.7	57	54	1.5
D. Difuso, linfocitos grandes				
GRADO ELEVADO				
A. Inmunoblástico	7.9	51	49	1.3
B. Linfoblástico	4.2	17	73	2.0
C. Pequeños no escindidos (burkitt, no burkitt).	5.0	30	66	0.7

El LNH muestra un amplio espectro de evoluciones espontáneas, con tiempos de duplicación que varían entre días (p.ej., LB) y años (algunos LNH de bajo grado). El tratamiento tiende a tener un efecto mucho más espectacular en los LNH de grado intermedio/elevado (denominados también de forma colectiva *agresivos*) que en los de grado bajo. La

temprana afectación de la medula ósea, además de la diseminación hemática y no contigua, caracterizan el LNH, particularmente los de tipo de grado bajo, en fuerte contraste con la distribución en el Linfoma Hodgkin. Los ganglios extraaxiales, entre ellos los epitrocleares y los mesentéricos, se afectan con frecuencia. Los LNH de grado intermedio y elevado vuelven a manifestarse a menudo en localizaciones extraganglionares, entre ellas el anillo de Waldeyer, el tubo digestivo, la piel, los huesos y el SNC.¹⁷

Linfoma Difuso de Células grandes B: Aproximadamente el 30% de los casos se origina en localizaciones extraganglionares, como el tubo digestivo y el anillo de waldeyer, los senos, los huesos o el SNC. A diferencia de la mayoría de los LNH de bajo grado, las presentaciones localizadas (estadios I,II) son frecuentes y la afectación de la medula ósea lo es menos (< 25% de los casos). Las presentaciones localizadas pueden llegar a curarse hasta en el 80% de los casos, mientras que la enfermedad diseminada (estadios III y IV) sólo es curable en el 50% de los casos.¹⁶

Linfoma Folicular: Comprende infiltrados linfocíticos que están formados fundamentalmente por linfocitos pequeños escindidos, con unas cantidades crecientes de células que van aumentando de grado. Los linfocitos son positivos para CD10 y CD20 y negativos para CD5. Tienden a manifestarse como una enfermedad ganglionar. Alrededor del 85% de los casos son de estadio III o IV en el momento de su manifestación con una frecuente afectación de la medula ósea (>50 % de los casos). El hígado, el bazo y los ganglios mesentéricos se encuentran también afectados con frecuencia. Los linfomas foliculares suelen progresar lentamente y pueden no necesitar un tratamiento inmediato. Se observa regresiones espontáneas pasajeras hasta en el 30% de los casos. Son linfomas que responden muy bien al tratamiento. Los tiempos promedios de supervivencia varían entre los 6 y los 10 años con posibles aumentos de la mediana de la supervivencia en la era del rituximab.¹⁸

C. SISTEMAS DE ESTADIFICACION Y FACTORES PRONOSTICOS.¹⁸

C.1 El Sistema de Estadificación Ann Arbor se utilizó en el LH y se ha aplicado al LNH, pero el subtipo histopatológico es el principal factor determinante de la supervivencia en el LNH.

C.2 Supervivencia.

Los linfomas de bajo grado casi nunca pueden curarse, u parecen ser la causa de un porcentaje uniforme de fallecimientos anuales. Es posible que los estadios incipientes poco frecuentes del LNH de bajo grado (estadios I y II) puedan curarse en algunos casos pero incluso eso es dudoso. El tiempo promedio de supervivencia se encontraba entre los 6 y los 10 años para los linfomas foliculares en la era anterior al Rituximab.

Los linfomas de grado intermedio y elevado presentan unas curvas de supervivencia que muestran, generalmente dos componentes: Un rápido descenso entre el primer y el segundo año seguido por una meseta que representa una población presuntamente curada. Puede llegarse a curarse, aproximadamente el 80-90% de los pacientes en estadio I o en estadio II incipiente y el 50% de los linfomas de grado intermedio/elevado en estadio III o IV.

La curva de supervivencia del linfoma de células del manto muestra un rápido y uniforme descenso, sin meseta de supervivencia y una mediana de supervivencia de 2 a 2.5 años con la quimioterapia convencional.

C.3 Factores Pronosticos.

Linfomas de Bajo grado.

- a. La respuesta al tratamiento es un signo pronostico en cuanto que la consecución de una Respuesta Completa (RC) o una Respuesta Parcial (RP) excelente con una duración de más de un año identifica a los pacientes que, probablemente, evolucionaran bien.

- b. Estadio Incipiente: Los casos en estadio I y II, constituye menos del 15 % de todos los pacientes con linfoma de bajo grado. En una serie de pequeño tamaño el 80% de los pacientes en estadio I o II, menores de 40 años y que fueron tratados con RT no presentaba signos de la enfermedad 10 años después del diagnóstico.
- c. Linfomas Foliculares Mixtos (Grado 2): No está claro si existen diferencias en la evolución a largo plazo basándose en el grado.
- d. La ESCALA FLIPI (FOLICULAR LYMPHOMA INTERNACIONAL PRONOSTIC INDEX) puede ser útil para determinar el pronóstico en pacientes con linfomas foliculares. Las variables (se otorga un punto por cada una de ellas) que se incluye en esta puntuación son:
- Más de 4 áreas ganglionares afectadas.
 - Alteración del LDH.
 - Edad menor de 60 años.
 - Estadio III o IV.
 - Hemoglobina menor de 12 g/dl.

Los pacientes con una puntuación FLIPI baja (0 a 1) tienen una supervivencia a los 5 años del 90 % y aquellos con una puntuación elevada (3 ó más) tenían una supervivencia a los 5 años del 53% en la era previa al rituximab.

- e. El Índice Internacional para el Pronóstico (IPI), también es útil para estratificar a los linfomas de escasa actividad.

Linfomas de Grado Intermedio/Elevado.

Las presentaciones en estadio I o II que constituyen el 30-40% de estos linfomas, tienen un elevado porcentaje de curación (80%) aunque un tumor voluminosa (>10cm) en su mayor diámetro afecta de forma adversa a la evolución.

El IPI ha establecido 5 importantes factores independientes para el pronóstico. El índice de supervivencia a los 5 años era del 73%

para los pacientes que no presentaban ninguno o uno de los factores de riesgo adversos y del 26 % para los pacientes con 4 o 5 factores de riesgo en la era previa al rituximab en la era post rituximab incluso los pacientes con 3 a 5 puntos tiene una supervivencia sin progresión de la enfermedad a los 4 años del 55 % estos importantes factores de riesgo adversos son:

1. Edad superior a los 60 años.
2. Estatus Performance ECOG <1.
3. Alteración de la LDH.
4. Más de una localización extraganglionar.
5. Estadio III o IV.

2.3.2 RITUXIMAB: ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI CD 20.¹⁹

En noviembre de 1997, la *Food and Drug Administration*, (FDA), EE.UU., aprobó el primer anticuerpo monoclonal: el rituximab (Mabthera®, Rituxan®, La Roche, Basilea, Suiza), para el uso clínico en el tratamiento de pacientes con LNH de bajo grado folicular, refractario o en recaída.¹⁹

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión, de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, que incluye procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.¹⁹

A. MECANISMO DE ACCIÓN²⁰

El rituximab se une específicamente con el antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no-glucosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros, tanto en células normales como malignas, pero no en células progenitoras hematopoyéticas, pro-células B, células plasmáticas u otros tejidos normales. El antígeno se expresa en más del 95 % de todos los LNH de células B. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo y no se desprende de la superficie

celular. El CD20 no circula en plasma como antígeno libre y por esta razón, no compete por la unión con los anticuerpos.

El dominio Fab del rituximab se une con el antígeno CD20 y restablece funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de las células B vía dominio Fc. Los mecanismos posibles de la lisis celular incluyen citotoxicidad complemento-dependiente como resultado de la unión de C1q; y la citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente mediada por uno o más receptores Fc γ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células citotóxicas naturales (células NK, del inglés: *natural killer cells*).⁴⁻⁶ Este anticuerpo monoclonal también actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, regulando el ciclo celular e induciendo la apoptosis a través de los canales de calcio, la activación de proteínas tirosina cinasas, principalmente la *lyk* y *fyn*, y la activación de la caspasa 3.²⁰

Otra de las vías que utiliza este medicamento para inducir la apoptosis es la desregulación de la proteína anti-apoptótica *bcl2* presente en más del 70 % de los pacientes con LNH folicular, mediante la inhibición de la producción de interleucina 10 y así potencia el efecto combinado con la quimioterapia.¹⁹

La expresión del inhibidor del complemento, el antígeno de superficie CD59 y en menor grado el CD55, pudieran estar asociados con una baja susceptibilidad de las células B malignas al rituximab, lo que da como resultado una disminución de la respuesta clínica.²⁰

Un nuevo mecanismo potencial, el "efecto vacuna" del rituximab, ha atraído particular atención. El mecanismo propuesto de muerte de las células B malignas por este anticuerpo podría considerar la presentación cruzada de antígenos del linfoma por las células presentadoras de antígeno y la preparación de las células T de linfomas antígeno-específicos. Actualmente se está investigando la posibilidad de que esta inmunoterapia pasiva pueda tener un efecto positivo sobre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de los pacientes.²¹

B. FARMACOCINÉTICA.

Las concentraciones séricas del anticuerpo aumentaron al incrementar la dosis en pacientes tratados con 125, 250 ó 375 mg/m², administrado una vez a la semana durante 4 semanas, en infusión intravenosa. Después de la primera perfusión, en los pacientes que recibieron la dosis de 375 mg/m² la vida media sérica

del rituximab fue de 68,1 horas, la concentración máxima (C_{máx}) de 238,7 mg/mL, y el aclaramiento plasmático medio fue 0,0459 L/hora. Después de la cuarta perfusión, los valores promedio para la vida media en sangre, C_{máx} y aclaramiento plasmático, fueron de 189,9 horas, 480,7 mg/mL y 0,0145 L/hora, respectivamente. Las concentraciones séricas fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaron respuesta comparado con los pacientes que no la presentaron, justo antes y después de la cuarta perfusión, y se correlacionaron negativamente con la carga tumoral. Generalmente, el rituximab se detectó en sangre durante 3 a 6 meses después de haber terminado la terapia.²¹

Tras completarse la primera dosis, la mediana del recuento de células B periféricas disminuyó por debajo de lo normal y su recuperación comenzó después de 6 meses. Los niveles de células B volvieron a su estado normal entre los 9 y los 12 meses después de finalizado el tratamiento.²¹

C. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Las indicaciones terapéuticas más conocidas incluyen:

•**LNH:**

- En combinación con quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con LNH folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente.
- En el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con LNH folicular en recidiva o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia sola o en combinación con rituximab.
- Como monoterapia en el tratamiento de los pacientes con LNH folicular estadios III-IV resistentes a la quimioterapia o que están en su primera o segunda recaída.
- En combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de los pacientes con LNH difuso de células grandes B (LDCGB) CD20 positivas.

D. SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO.

Uno de los ensayos piloto más importantes en el que se reportaron los eventos adversos fue realizado por *McLaughlin* y otros en pacientes con LNH folicular refractario o en recaída.²⁰ La mayoría de estos eventos estuvieron relacionados con la infusión del medicamento y se presentaron entre los 30-120 min de iniciado el

tratamiento. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, escalofríos, náuseas, astenia, broncoespasmo, disnea, prurito, hipotensión y cefalea. Aproximadamente el 90 % de estos eventos ocurrieron solo en la primera infusión. Dentro de los trastornos hematológicos se comprobó anemia (10 %), leucopenia (7 %), neutropenia (4 %) y trombocitopenia (3 %), todos entre grado I-II.

Este anticuerpo monoclonal tiene bajo potencial de inmunogenicidad, ya que su mayor composición es humana. No se detectaron anticuerpos de inmunoglobulinas anti-ratón (HAMA) y solo al 0,8 % de 355 pacientes estudiados se les aislaron anticuerpos anti-quimérico humano (HACA).²¹

E. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

El rituximab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad o anafilaxia a la proteína murina o a algún componente del producto.

Hay que mantener una vigilancia estricta en algunos sistemas como el respiratorio, donde se han reportado eventos de broncoespasmo, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda.

Desde el punto de vista cardiovascular, es frecuente la hipotensión arterial durante la infusión y se han comprobado angina de pecho y arritmias cardíacas en pacientes que fueron tratados con este medicamento. En los pacientes con gran carga tumoral se han reportado casos de lisis tumoral aguda y en raras ocasiones se ha descrito la leucoencefalopatía multifocal progresiva como evento neurológico grave.

La vigilancia del hemograma es importante sobre todo en aquellos pacientes donde se use combinado con quimioterapia, ya que el rituximab en monoterapia no es mielodepresor, pues se ha usado en pacientes con hipofunción medular sin inducir mielotoxicidad.

2.4. Hipótesis

Rituximab es un anticuerpo monoclonal que proporciona mayor sobrevida global, mayor sobrevida libre de eventos, mejora las tasas de respuesta asociado a quimioterapia tradicional.

2.5 Objetivos

2.5.1 General.

Evaluar la supervivencia libre de evento a los 12 meses tras 6 ciclos de tratamiento con Rituximab asociado a quimioterapia (R+Q) en pacientes con LNH DCGB.

2.5.2 Específicos

- Determinar la prevalencia de LNH DCGB.
- Determinar la tasa de respuestas tras 6 ciclos de tratamiento con R+Q y sobrevida global en pacientes con LNH B.
- Identificar los factores predictores de respuesta tras 6 ciclos de tratamiento con R+QT en pacientes con LNH DCGB en relación a la sobrevida global..
- Evaluar el cumplimiento terapéutico de los 6 ciclos del tratamiento con R+QT en lo que respecta a retrasos en la administración de los ciclos y a reducciones de la dosis de quimioterapia.
- Evaluar la toxicidad del tratamiento según los criterios establecidos por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Retrospectivo Analítico Transversal.

3.2 Diseño de investigación

Se realizó un estudio Retrospectivo Analítico Transversal en pacientes diagnosticados de LNH TIPO B atendidos en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins” –ESSALUD-LIMA. Se revisó exhaustivamente las historias clínicas de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. A todos los pacientes se realizó estudios de estadificación, entre los cuales se incluyen: radiografía de tórax, tomografía computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, aspirado y biopsia de médula ósea. Se realizó pruebas iniciales de laboratorio, incluyendo: biometría hemática completa, bioquímica sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático.

Los pacientes fueron estadificados según la clasificación de Ann Arbor, y estratificados según el índice pronóstico internacional (IPI), FLIPI o MIPI según corresponda. Se considero enfermedad tipo Bulky la presencia de masa tumoral mayor a 10 centímetros en su diámetro mayor. A todos los pacientes se les tomo muestra histopatológica; la muestra histopatológica estudiada se obtuvo por biopsia ganglionar u otra lesión anatómica la que será incluyo en parafina; mediante la técnica de inmunohistoquímica se obtuvo la determinación antigénica del CD20.

Esquema de tratamiento y evaluación de respuesta: El régimen de primera línea de tratamiento consistió en la administración de seis ciclos iniciales de rituximab a dosis de 375 mg/m², en infusión intravenosa según protocolo de servicio iniciando a 50cc/h. Los pacientes reciben pre medicación con 1 g de paracetamol vía oral, entre 30 y 60 minutos antes de iniciar la infusión de la quimioterapia tradicional con CHOP u otras drogas a dosis convencionales. La tasa de respuesta fue evaluada haciendo uso de los criterios de CHESON al tercer curso de tratamiento y al final de tratamiento. Se analizo su evolución a lo largo de los 12 y 24 primeros meses de recibido el tratamiento de inmunoquimioterapia.

La obtención de datos se realizó a través de la revisión exhaustiva de Historias Clínicas.

3.3 Universo y población a estudiar

Todo paciente mayor de 18 años con diagnóstico anátomo-patológico (inmunohistoquímica: CD20 +) de LNH DCGB.

3.4 Muestra de estudio ó tamaño muestral

Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de LNH DCGB durante el periodo 2010-2012. Se evaluaron 59 pacientes que cumplieron estrictamente los criterios de inclusión.

3.5 Criterio de inclusión.

- Paciente mayor de 18 años con diagnóstico histopatológico de LNH DCGB.
- Inmunohistoquímica que evidencia la determinación antigénica CD 20 POSITIVA.
- Pacientes no tratados anteriormente.
- Pacientes con Status Performance ECOG menor e igual a 2.
- Pacientes con Historias clínicas completas.
- Pacientes con consentimiento medico informado debidamente firmado.

3.6 Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de LNH anteriormente tratados.
- Inmunohistoquímica negativa para CD20 negativo.
- Pacientes con diagnóstico concomitante de VIH.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con historias clínicas incompletas

3.7 Descripción de Variables Variables Dependientes

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Naturaleza de la variable	Indicador	Proceso de medición	Forma de medición	Expresión final de la variable
Supervivencia libre de Evento.	Tiempo que transcurre entre el diagnóstico de LNH tipo B y la primera documentación de recidiva, progresión o muerte	Cuantitativa	Razón	Numérica	Expresado en meses	Historia Clínica	Indirecto	Meses
Supervivencia global.	Se define como el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de LNH tipo B y la muerte o el último control disponible en el caso de no éxitus	Cuantitativa	Razón	Numérica	Expresado en meses	Historia Clínica	Indirecto	Meses
Tasa de Respuesta Global.	suma de los casos de remisión completa más los de remisión parcial entre los casos totales por cien	Cuantitativa	Razón	Númerica	Expresado en porcentaje	Historia Clínica	indirecto	Expresado en porcentaje

Tasa de enfermedad estable.	Nro pacientes con EE entre el total de pacientes por cien.	Cuantitativa	Razón	Numérica	Expresado en porcentaje	Historia Clínica	Indirecto	Expresado en porcentaje
Tasa de progresión.	Nro de pacientes con progresión de enfermedad entre el total de pacientes.	cuantitativa	Razón	Numérica	Expresado en porcentaje	Historia Clínica	Indirecto	Expresado en porcentaje

Descripción Variables Independientes.

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Naturaleza de la variable	Indicador	Proceso de medición	Forma de medición	Expresión final de la variable
Sexo	Condición de masculino o femenino consignada en la Historia Clínica.	Cualitativa	Nominal	Categorica	Sexo del Paciente con LNH	Historia clínica	Indirecta	- Masculino - Femenino
Edad	Edad expresado en años tomando en cuenta la fecha de nacimiento consignada en la historia clínica y DNI.	Cuantitativa	De razón Continua	Numérica	Edad expresado en años	Historia clínica	Indirecta	EDAD en años.
Peso	Peso del paciente expresado en Kilogramos antes de recibir al tratamiento	Cuantitativa	De razón Continua	Numérica	Peso expresado en Kilogramos.	Historia clínica	Indirecta	Peso en Kilogramos Kg.
DHL	Deshidrogenasa Lactica es una enzima intracelular cuya elevación esta en	Cuantitativa	De Razón	Numérica	DHL expresado en UI/dl	Historia Clínica	Indirecto	DHL en UI/dl >480 < e igual 480

	relación al grado de lisis tumoral							
Nro de Linfocitos	Nro de linfocitos que se obtendrá del hemograma previo al tratamiento	Cuantitativa	De Razón Continua	Numérica	Expresado en células/mm ³	Historia Clínica	Indirecta	Células /mm ³ Mayor e igual 1000 Menor 1000
Nro de Leucocitos	Nro de leucocitos que se obtendrá del hemograma previo al tratamiento	Cuantitativa	De Razón Continua	Numérica	Expresado en células/mm ³	Historia Clínica	Indirecta	Células /mm ³
Nro de Neutrofilos	Nro de Neutrofilos que se obtendrá del hemograma previo al tratamiento	Cuantitativa	De Razón Continua	Numérica	Expresado en células/mm ³	Historia Clínica	Indirecta	2000-1500/mm ³ : G I 1499-1000/mm ³ : G II 999-500/mm ³ : G III <500/mm ³ G IV
Nro Plaquetas	Nro de Plaquetas que se obtendrá del hemograma previo al tratamiento	Cuantitativa	De Razón Continua	Numérica	Expresado en células/mm ³	Historia Clínica	Indirecta	Células /mm ³
Hemoglobina	Heteroproteína en los globulos rojos obtenido del hemograma previo al tratamiento.	Cuantitativa	De Razón Continua	Numérica	Expresado en g/dl	Historia Clínica	Indirecta	g/dl

B2 M	Beta 2 microglobulina es un marcador tumoral cuyos valores elevados se relacionan con la presencia de linfoma	Cuantitativa	De razón	Numérica	Expresado en mg/L	Historia Clínica	Indirecto	B2M en mg/dl Normal: Elevado
Virus de Hepatitis B o C	Prueba serológica que evalúa la presencia de infección por virus de hepatitis B ó C.	Cualitativa	Nominal	Categórica	Reactivo o No reactivo	Historia Clínica	Indirecto	Presente Ausente
Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)	Prueba serológica que evalúa la presencia de infección por VIH .	Cualitativa	Nominal	Categórica	Reactivo o No reactivo	Historia Clínica	Indirecto	Presente Ausente

3.8 TAREAS ESPECÍFICAS PARA EL LOGRO DE RESULTADOS, RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se revisó exhaustivamente las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Todos los pacientes seleccionados contaban con estudios de estadificación, entre los cuales se incluyen: radiografía de tórax, tomografía computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, aspirado y biopsia de médula ósea, pruebas iniciales de laboratorio, incluyendo: biometría hemática completa, bioquímica sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático.

Los pacientes fueron estadiados según la clasificación de Ann Arbor, y estratificados según el índice pronóstico internacional (IPI). Se considero enfermedad tipo Bulky la presencia de masa tumoral mayor a 10 centímetros en su diámetro mayor. A todos los pacientes se les tomo muestra histopatológica; mediante la técnica de inmunohistoquímica se obtuvo la determinación antigénica del CD20.

Esquema de tratamiento y evaluación de respuesta: El régimen de primera línea de tratamiento consiste en la administración de seis ciclos iniciales de rituximab a dosis de 375 mg/m², en infusión intravenosa según protocolo de servicio iniciando a 50cc/h. Los pacientes reciben premedicación con 1 g de paracetamol vía oral, entre 30 y 60 minutos antes de iniciar la infusión de la quimioterapia tradicional con CHOP u otras drogas a dosis convencionales. La tasa de respuesta fue evaluada haciendo uso de los criterios de CHESON modificado al tercer curso de tratamiento y al final de tratamiento. Posteriormente se realizo un seguimiento de cada paciente.

3.9 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Se determinara la prevalencia del LNH tipo B.

El análisis principal de eficacia se realizó mediante el cálculo de la supervivencia global. Las variables categóricas se describirán con las frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Las variables continuas se describirán mediante el cálculo de un valor central, media o mediana (según su naturaleza), y el intervalo de confianza al 95%. Los datos de supervivencia global se calcularón por el método de Kaplan-Meier y se obtuvieron los

intervalos de confianza del 95% para la mediana de supervivencia. El análisis estadístico se realizará mediante el programa estadístico SPSS VERSION 22.0

La supervivencia global (SG) se calculó desde el día de inicio de tratamiento hasta el día de muerte o pérdida de seguimiento del paciente respectivamente. Los datos y curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. La elección de las variables clínicas recogidas se basa en la revisión bibliográfica de estudios sobre factores pronósticos en LNH. Para ese propósito, dado el tamaño de la muestra, las variables cuantitativas fueron agrupadas usando puntos de corte basados en estudios previos de factores pronósticos. Se realizó la identificación de los factores pronóstico en relación a la supervivencia global usando para ello el análisis de Kaplan-Meier y el test log-rank²³. Se analizó también si el paciente recibió un tratamiento oportuno o hubo retrasos, esto en relación a las fechas de atención y de administración del tratamiento quimioterápico.

4. RESULTADOS.

La prevalencia promedio anual fue 0.01% teniendo en cuenta que la población asignada a la red asistencial Rebagliati corresponde a 1 634 508 asegurados

Se estudiaron 59 pacientes con diagnóstico de LNH DCGB los mismos que cumplían estrictamente los criterios de inclusión y recibieron tratamiento de quimioterapia con esquema RCHOP. La supervivencia libre de evento fue 86.44%.

Tabla Nro: 01

DISTRIBUCION DE PACIENTES CON LNH DCGB SEGÚN SEXO EN EL HNERM PERIODO 2010-2012

Sexo	N	%
Femenino	34	57.6
Masculino	25	42.4

El 57.6% de los participantes en el estudio fueron mujeres y el 42.4 % varones.

Tabla Nro: 02

DISTRIBUCION DE PACIENTES CON LNH DCGB SEGÚN EDAD EN EL HNERM PERIODO 2010-2012

N	Válidos	59
		EDAD
Media		63,18
Mínimo		32
Máximo		89

Con respecto a la edad 53 de los 59 pacientes son pacientes por encima de los 50 años y solo 6 pacientes tienen edades que fluctúan entre los 30 y 49 años. La edad promedio de los pacientes fue de 63 años.

Tabla Nro: 03

DISTRIBUCION DE PACIENTES CON LNH DCGB SEGÚN ZUBROD EN EL HNERM PERIODO 2010-2012.

ZUBROD	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	8	13,6	13,6
1	32	54,2	67,8
2	13	22,0	89,8
3	5	8,5	98,3
4	1	1,7	100,0
Total	59	100,0	

El 67.8% de nuestros pacientes presentan un Zubrod de 1 ó 0 y no siendo menos importante el 32.2% presento un zubrod por encima de 2. El 10.2 % de nuestros pacientes presento un zubrod de 3 o 4.

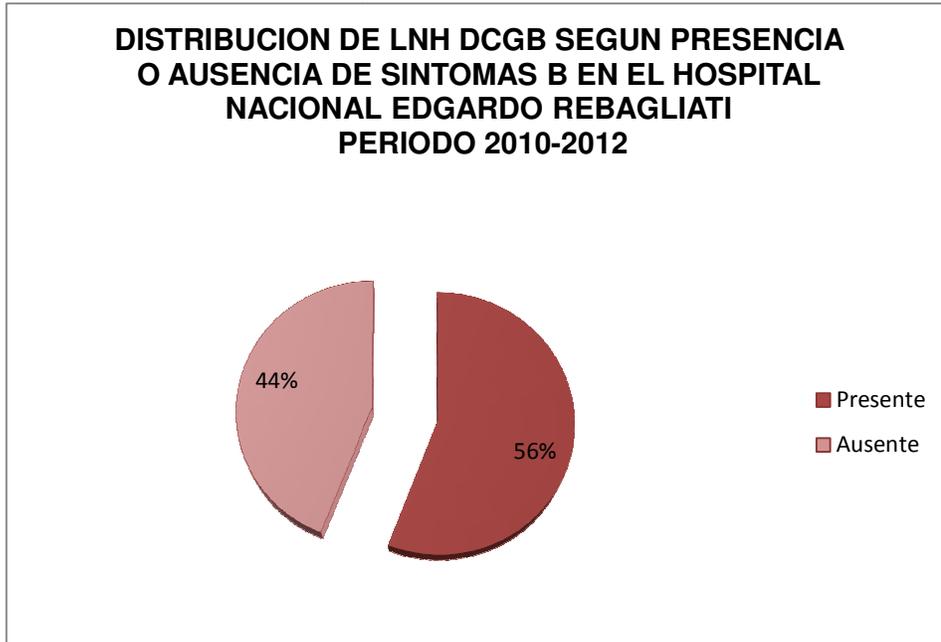
Tabla Nro: 04

DISTRIBUCION DE PACIENTES CON LNH DCGB SEGÚN ESTADIO CLINICO EN EL HNERM PERIODO 2010-2012.

ESTADIO CLINICO	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado
I	16	27,1	27,1
II	13	22,0	49,2
III	12	20,3	69,5
IV	18	30,5	100,0
Total	59	100,0	

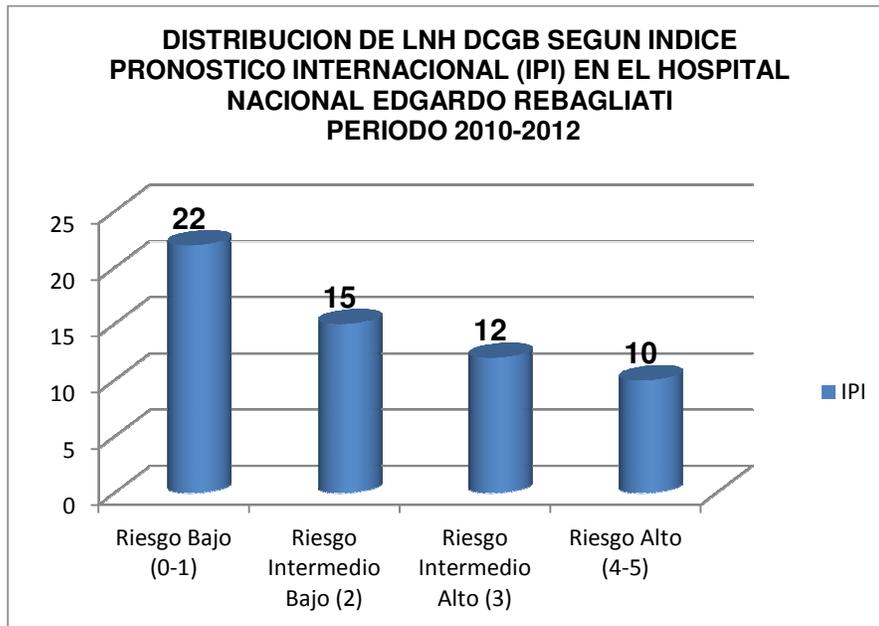
La tercera parte de nuestros pacientes se encontraba en estadio clinico IV (30.5%) cabe señalar que 14 de los 18 pacientes en estadio clínico IV presentaron compromiso de medula ósea y casi la mitad de los casos estudiados (49.2%) se encontraban en estadios I o II.

GRAFICO Nro: 01



El 56% de los pacientes evaluados presentó Síntomas B. El síntoma B que se presentó con más frecuencia fue la disminución de peso en 28 pacientes (47.45%).

GRAFICO NRO : 02



Según el Índice Pronóstico Internacional (IPI) podemos observar que aproximadamente el 17% tiene un riesgo alto; mientras un 45.8 % tiene un riesgo intermedio.

Tabla Nro: 05, 06, 07 y 08.

DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN NIVELES DE ALBUMINA, B2MICROGLOBULINA Y DHL EN PACIENTES CON LNH DCGB HNERM PERIODO 2010-2012.

ALBUMINA		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Hipoalbuminemia	37	62,7
	Normal	22	37,3
	Total	59	100,0

B2M		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	normal	21	35,6
	elevado	38	64,4
	Total	59	100,0

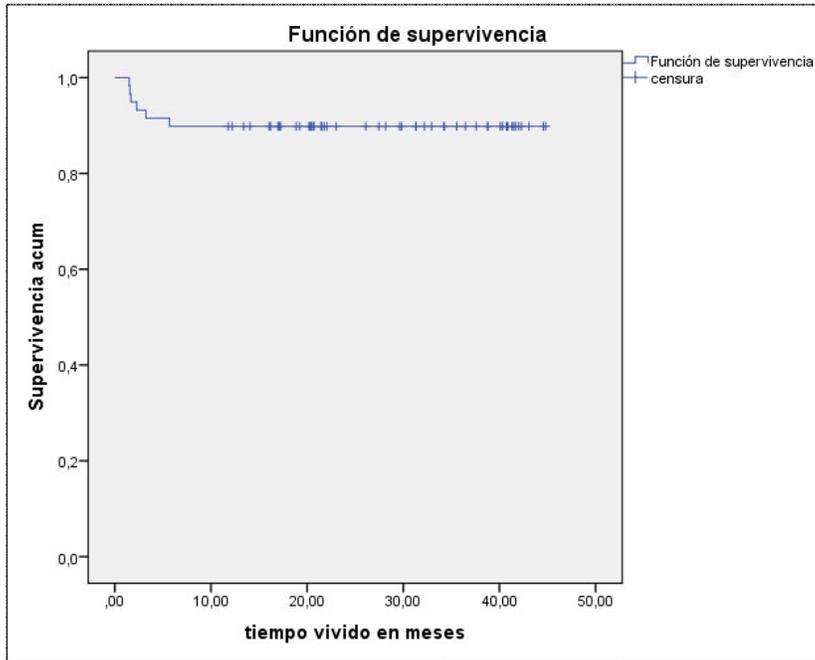
DHL		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	menor o igual a 480 U/L	31	52,5
	mayorde 480 U/L	28	47,5
	Total	59	100,0

De los 59 casos revisados 37 pacientes presentaron hipoalbuminemia, 38 pacientes (64.4%) presentaron elevación de B2microglobulina y 28 pacientes (47.5%) presentaron elevación de la enzima deshidrogenasa láctica (DHL).

	ALB	B2M	DHL
N Válidos	59	59	59
Media	3,69	2,71	705,49
Desv. Standar	0,667	0,915	709,094
Mínimo	1,67	1,01	280,00
Máximo	4,96	4,69	4783,00

Gráfico Nro: 03

CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES CON LNH DCGB TRATADOS CON ESQUEMA R-CHOP- HNERM PERIODO 2010-2012.



	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
SOBREVIDA GLOBAL	1.5	44.8	25.91	12.5

De los 59 pacientes se evidencio que 53 de ellos que representan un 89.8 % se encuentran vivos. Se produjeron seis fallecimientos que se registran en la zona de descenso de la curva (10.2%), cinco de los cuales ocurrieron durante el periodo de tratamiento y otro antes de los diez meses, para luego iniciarse un periodo de estabilización de la curva (Meseta) donde no se encontró más fallecidos. Sobrevida media es de 25.91 meses.

Tabla Nro: 09

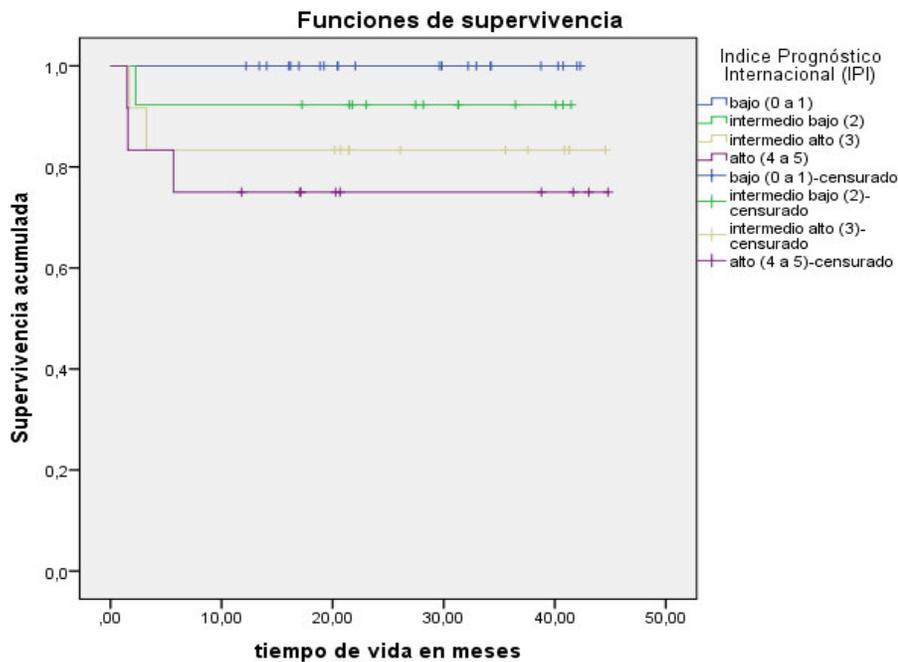
DISTRIBUCION DE PACIENTES CON LNH DCGB SEGÚN EVALUACION DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO-HNERM 2010-2012.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	PE	8	13,6
	RC	46	78,0
	RP	5	8,5
	Total	59	100,0

Se puede apreciar que el nivel de respuesta completa es del 78% (46 pacientes) con una tasa de respuesta total que alcanza el 86.5% incluyendo los pacientes con respuesta parcial. Cabe destacar que el 13.6% de pacientes (8 pacientes) no respondieron a la terapia.

Gráfico Nro: 04

CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES CON LNH DCGB TRATADOS CON ESQUEMA R-CHOP SEGÚN IPI- HNERM PERIODO 2010-2012.

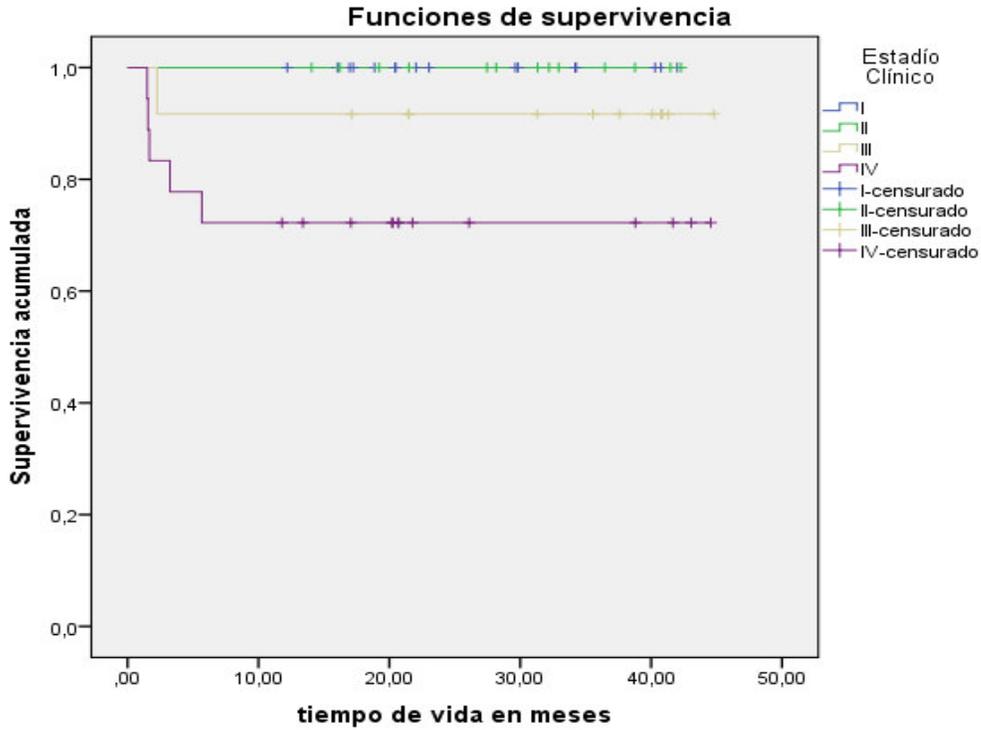


No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los tiempos de supervivencia según el nivel del Índice de pronóstico internacional; pero se observa claramente que los pacientes con IPI de riesgo alto tienen menor supervivencia en relación a los de riesgo bajo.

	Chi cuadrado	Grado de libertad	P
Log Rank (Mantel-Cox)	6,153	3	0,104

Gráfico Nro: 05

CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES CON LNH DCGB TRATADOS CON ESQUEMA R-CHOP SEGÚN ESTADIO CLÍNICO - HNERM PERIODO 2010-2012

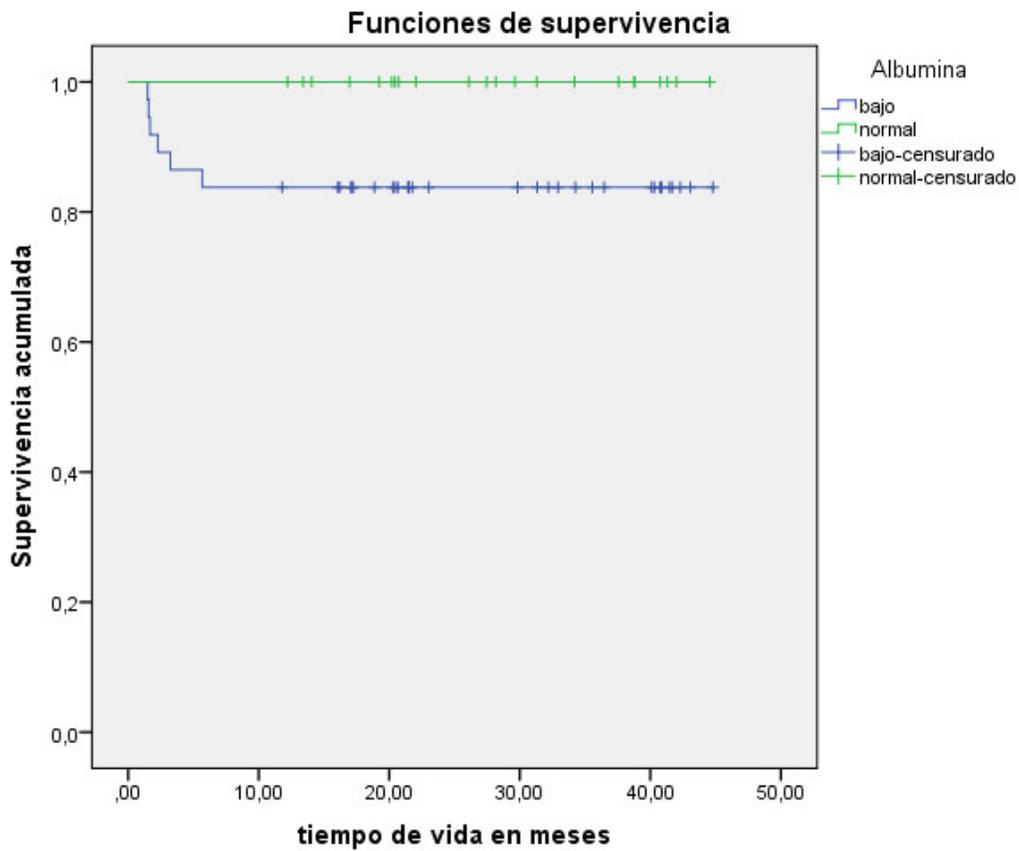


El nivel de estadio clínico esta en relación directa con la sobrevida global y es estadísticamente significativo. Pacientes con estadio clínico III y IV muestran peor sobrevida.

	Chi-cuadrado	gl	P
Log Rank (Mantel-Cox)	9,712	3	0,021

Gráfico Nro: 06

CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES CON LNH DCGB TRATADOS CON ESQUEMA R-CHOP SEGÚN NIVELES DE ALBUMINA - HNERM PERIODO 2010-2012

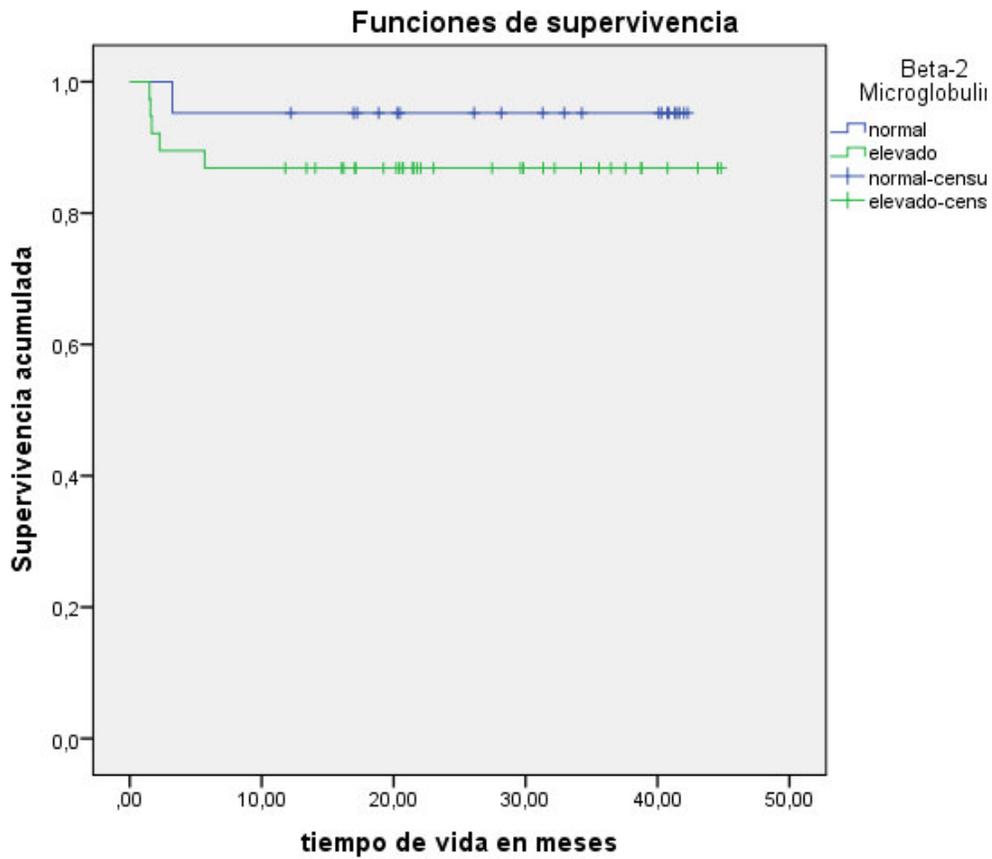


En el presente estudio se identifico que pacientes con hipoalbuminemia presentan menor sobrevida que los que tienen rangos de albumina dentro de límites normales y es estadísticamente significativo.

	Chi-cuadrado	G1	P
Log Rank (Mantel-Cox)	3,834	1	0,050

Gráfico Nro: 07

CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES CON LNH DCGB TRATADOS CON ESQUEMA R-CHOP SEGÚN NIVELES DE BETA 2 MICROGLOBULINA - HNERM PERIODO 2010-2012

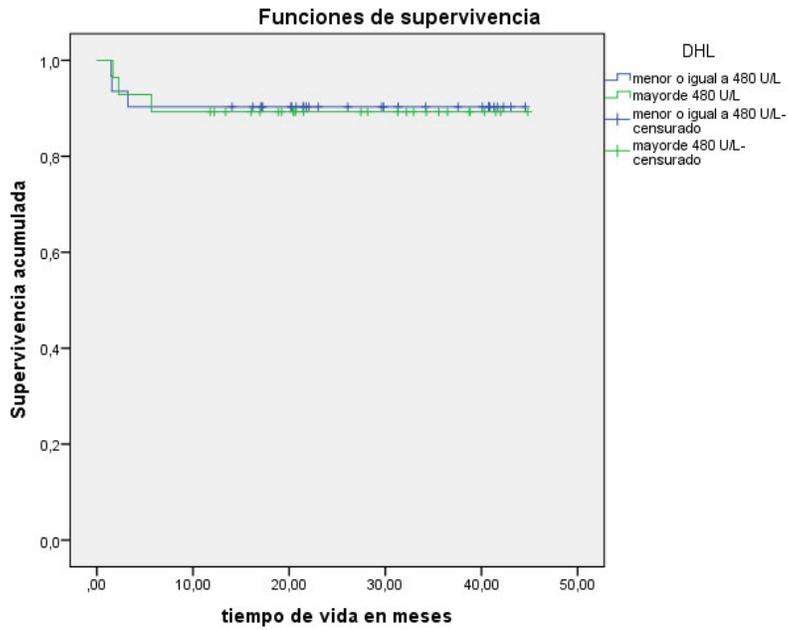


Los pacientes con niveles de beta 2 microglobulina dentro de límites normales tienen mayor supervivencia global en relación a los pacientes con niveles por encima del límite normal superior pero no es estadísticamente significativo.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,055	1	0,304

Grafico Nro: 08

CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES CON LNH DCGB TRATADOS CON ESQUEMA R-CHOP SEGÚN NIVELES DE DHL - HNERM PERIODO 2010-2012



No hay una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los niveles de DHL.

	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,009	0,925

TABLA Nro: 10

Tiempo de tratamiento Días	Evaluación de la Enfermedad		
	progresión	respuesta completa	respuesta parcial
0 a 104	5 45.5%	4 36.4%	2 18.2%
105 a 119	0 0.0%	23 92.0%	2 8.0%
120 a 129	3 16.7%	15 83.3%	0 0.0%
130 a más	0 0.0%	4 80.0%	1 20.0%

El tiempo promedio que duró el tratamiento (esquema) fue de 114.7 días. El 91.5% recibieron un tratamiento en el tiempo previsto (132 días). El 8.5% tuvo un retraso en el tratamiento.

En cuanto a los efectos adversos más frecuentes: el Síndrome pseudogripal (escalofríos, fiebre) se presentó en un 14 pacientes (23%) y neutropenia febril grado IV en nueve pacientes (15%).

5. DISCUSIÓN

De los 59 pacientes sometidos al tratamiento 53 pacientes (89.8%) se encuentran vivos hasta el final del seguimiento, se produjeron seis fallecimientos (10.2%) cinco de los cuales se produjo durante el tratamiento y el sexto antes de los seis meses. La sobrevida libre de evento fue de 86.44%. La sobrevida Global fue de 89.9% con una media de 25.9 meses similar a lo hallado por el Grupo Frances (GELA) que reportan una sobrevida global a los dos años de 70% por debajo del Grupo Aleman (estudio MINT) que reporta una sobrevida global de 97% pero es necesario recordar que su población incluyo LDCGB de bajo riesgo.

Se ha demostrado en diversos estudios y metaánalisis que la adición del Rituximab al tratamiento quimioterápico en pacientes con LDCGB produce un incremento en la respuesta global incluyendo la RC, y un incremento en la SG y SLP tanto en pacientes tratados de novo como en pacientes refractarios a otros tratamientos, lo cual tan bien fue evidenciado en el presente estudio donde la tasa de respuesta total fue del 86.44%, con una tasa de respuesta completa a los dos años de 76.27%. Por citar tenemos que en Estados Unidos Schneider y col., evidencia una tasa de remisión total del 73.6%, SO a cinco años de 68.6%, SLE 59,8% y la SLP de 64,4%, similar a lo encontrado por el grupo de estudios de Cataluña (GELCAB) España, el grupo Aleman en el estudio MINT (RC: 81%), el grupo Francés (GELA) (RC: 76%) (10, 11,12, 13, 14,15).

Hubo un ligero predominio de esta neoplasia en las mujeres (34 pacientes) en comparación a los hombres (25 pacientes), la edad media fue de 63 años, solo 6 pacientes se encontraban por debajo de los 50 años, en cuanto al Zubrod 54,2% (40 pacientes) tenían 0 ó 1 y un 32.2 % tenían 2 a más. Cabe resaltar que 50.8% (30 pacientes) tenían estadios avanzados III o IV por falta de detección precoz de la enfermedad. El síntoma B estuvo presente en más del 50% de los pacientes; la disminución de peso fue el síntoma más destacado (28 pacientes). En cuanto al IPI tenemos que 22 pacientes eran de riesgo intermedio alto o de riesgo alto. La hipoalbuminemia se evidencio en el 62,7%, más de la mitad de los pacientes (64.4%) tenían una B2M elevada. La DHL estuvo elevada en 28 pacientes con valores que fluctuaron entre 280 y 4783 U/L. Como era de esperarse los pacientes con riesgo alto tuvieron menor sobrevida en relación a los de riesgo bajo o intermedio pero no fue estadísticamente significativo ($p=0.1$) tal vez por el tamaño de la población en estudio. En cuanto al estadio clínico se comprobó que los pacientes con estadios III o IV

muestran peor sobrevida lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0.021$). En nuestro estudio se evidencio que los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron peor sobrevida en relación a los que tenían valores normales y fue estadísticamente significativo ($p=0.05$), los pacientes con valores de B2M elevados parecen tener peor sobrevida pero no es estadísticamente significativo ($p=0.34$), los valores DHL no tuvieron mayor repercusión en la sobrevida.

El 91.5% de todos los pacientes cumplieron un tratamiento oportuno y solo el 8.5% tuvieron un retraso en los tratamientos muchos de los cuales se debieron a complicaciones.

Dentro de los efectos adversos frecuentemente observados se encuentra el síndrome pseudogripal (escalofríos y fiebre) que se presento en el 23 % de pacientes; esto como síntomas en relación a la infusión de la droga reportado en la bibliografía y se puede presentar hasta dos horas luego de administrado el anticuerpo monoclonal. Neutropenia febril grado IV se presento en nueve pacientes es raro ver esto en relación a Rituximab pero puede potenciarse por el uso de quimioterapicos.

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de LNH DCGB fue de 0.01%. La sobrevida Global fue de 89.8% con una mediana de 25.91 meses.
2. La tasa de respuesta global fue de 86.44%.
3. Los pacientes con LNH DCGB de riesgo alto (según IPI) tuvieron menor sobrevida en relación a los de riesgo intermedio y riesgo bajo pero no fue estadísticamente significativo. En cuanto al estadio clínico se evidencio que los pacientes con estadio III y IV muestran peor sobrevida (estadísticamente significativo); así mismo los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron peor sobrevida (estadísticamente significativo).
4. La mayoría de pacientes (91.5%) cumplieron un tratamiento regular y oportuno, solo el 8.5% tuvieron algún tipo de retraso fundamentalmente debido a complicaciones.
5. Dentro de los efectos adversos más frecuentemente registrados se encuentran el síndrome pseudogripal (fiebre y escalofríos) inmediatamente después de la administración de rituximab (23%). Así también es necesario mencionar que hubieron 9 pacientes que presentaron Neutropenia febril grado IV.

7. RECOMENDACIONES.

1. Continuar el uso de Rituximab en pacientes con diagnóstico de LNH DCGB por las tasas de respuesta alcanzadas y sostenidas.
2. Solicitar y registrar oportunamente todos los exámenes correspondientes a protocolo de linfoma por parte del personal asistencial (Médicos).
3. Completar un seguimiento a cinco años para mayor validez de los datos aquí vertidos.

BIBLIOGRAFIA.

1. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp:National Comprehensive Cancer Network version 2.2013/pdf/non-hodgkin lymphoma.
2. Hainsworth JD, Litchy S. Increasing chemotherapy intensity in aggressive lymphomas: A Renewal? *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 2457-2459.
3. Cheson B. Report of an international workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma NCI sponsored international working group. *J Clin Oncology* 1999; 17: 1244-53.
4. Elias L, Portlock CS, Rosenberg SA. Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer* 1978; 42:1705-10.
5. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with a three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1993; 324:1002-6.
6. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-42.
7. Feugier P, Van Hoof A, Ceban C, Solal-Celigny P, Boiabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of R-CHOP Study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:1-10.
8. Marcus R. Use of rituximab in patients with follicular lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 38-49.
9. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, Dreyling M, Herold M, Schwarzer G, Hallek M, Engert A Quimioterapia más rituximab versus quimioterapia sola para el linfoma no Hodgkin de células B . Disponible en: URL: <http://www.biblioteca.cochrane.com/BCPRecordsAdvanced/update-software.com> 2008 Issue 3. Chichester.
10. Zaira Noelia Márquez Melgarejo, Martha Alma Nieto Chávez. "Tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximab y quimioterapia CHOP. Experiencia de 6 años en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza". ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES Enero-Marzo 2007; Volumen 5 (No. 1).
11. Habermann TM, Weller E, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP with or without maintenance rituximab in patients 60 years of age or older with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): an update. ASH 2004 San Diego. Blood 2004, Abs 127.
12. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-42.
13. Pfreundschuh M, Truemper L, Gill D, et al. First analysis of the completed Mabthera International (MInT) Trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): addition of rituximab to a CHOP-Like regimens significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable group with IPI 0 and non bulky disease. ASH 2004 San Diego. Blood 2004; 104: Abs 157.
14. González-Barca E, Petit J, Rodríguez J, et al. Tratamiento con rituximab-CHOP en primera línea en pacientes con linfoma B de célula grande diseminado. XLV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Santiago de Compostela 2003. *Haematologica* 2003, 88: Abs 124.

15. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Ribera JM, et al for the GELCAB Study Group, Spain. First-line treatment with R-CHOP/21 for patients with disseminated diffuse large B-cell lymphoma (DLCL). Results of a prospective series of 128 patients. ASH 2004 San Diego. Blood 2004, 104: Abs 4573.
16. Schneider T, Molnár Z, Deák B, Várady E, Tóth E, Csomor J, Matolcsy A, Lovey J, Lengyel Z, Petri K, et al. Resultados de la inmuno-quimioterapia el tratamiento de los pacientes con grandes difuso de células B. Instituto Nacional del Cancer 2009 Nov (1);150(44):2019-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861288>.
17. Ferrara F, Ravasio R. Análisis Costo-efectividad de la adición de rituximab al esquema CHOP en Pacientes Jóvenes con LNH DCGB con buen pronóstico. *Drogas Clin Investig.* 2008; 28 (1):55-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861288>
18. Dennis A. Casciato, Mary C. Territo. Manual of Clinical Oncology. Sixth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.pag:431-494.
19. Rituximab: Una revisión de su uso en Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma de Bajo grado o Folicular y Linfoma Difuso de Células Grandes B. *Keating GM Drogas.* 2010 Jul 30; 70 (11):1445-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12662126>.
20. Taylor RP; Lindorfer MA. Immunotherapeutic mechanisms of anti-CD20 monoclonal antibodies. Fonte: *Curr Opin Immunol*; 20(4): 444-9, 2008 Aug. <http://pesquisa.bvsalud.org/regional/resources/mdl-18585457>.
21. Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004 Sep; 8(37): iii, ix-xi, 1-82.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361313>.

09. ANEXOS

FICHA REGISTRO LNH-HNERM

NOMBRE:	SS:	Edad:	sexo:
----------------	------------	--------------	--------------

Lugar Nacimiento:	Lugar Procedencia:
--------------------------	---------------------------

Teléfono:	Dirección:
------------------	-------------------

Fecha de evaluación:	Fecha de diagnóstico:
-----------------------------	------------------------------

Tipo histológico:	ZUBROD:
--------------------------	----------------

Citometría de Flujo:	Inmunohistoquímica:	Lugares comprometidos:
		<i>Primario nodal:</i> <i>Extranodal:</i> <i>Cervical () Mediastinal () Hígado ()</i> <i>Axilar () Mesentérico () Bazo ()</i> <i>Inguinal () Retroperitoneal () Médula ósea ()</i>
Síntomas B: SI () NO ()		
Estadio clínico: I () II () III () IV ()		
IPI/FLIPI : 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 ()		Sa.Periférica: Otros:

Marcadores tumorales pre-quimioterapia :				Leucocitos:	PMN:	LIN.:
Hb:	Plaq:	Alb:	DHL:	B2microglob:	Ca:	Globulinas:
Hepatitis: B () C ()		HTLV-1:	HIV:	Ig A:	IgG:	IgM:
Prot. Electroforético:			Transt. Autoinmunes:			
Observaciones:		Serología EBV:	EEN:			

TRATAMIENTO:	Cirugía: SI () NO ()
---------------------	------------------------------------

Esquema	Fec. Inicial	Fecha final	Nº ciclos	Respuesta	F. recurrenc	Observaciones
I						
II						
III						
IV						
V						
VI						

EVALUACION RESPUESTA	TIEMPO DE RECURRENCIA
1ª Línea RC () RP () EE () PE ()	SI () NO ()
2ª Línea RC () RP () EE () PE ()	Lugar Fecha
3ª Línea RC () RP () EE () PE ()	Primera: (/ /)
4ª Línea RC () RP () EE () PE ()	Segunda: (/ /)
Observaciones:	Tercera: (/ /)
.....	Observaciones:

SOBREVIDA TOTAL	<i>VIVO SIN ENFERMEDAD ()</i>	<i>VIVO CON ENFERMEDAD ()</i>
Último control ___ / ___ / ___	<i>MUERTO CON ENFERMEDAD ()</i>	<i>MUERTO SIN ENFERMEDAD ()</i>

OBSERVACIONES:

ESTUDIO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA 1995-2004

NOMBRE:		EDAD: Hoja2	TALLA:	PESO :	SC:	sexo:				
ANTECEDENTES		SINDROMES CLÍNICOS AL DIAGNÓSTICO								
		TIEMPO DE ENF.:								
		ANEMIA:		BAJA DE PESO:						
		FIEBRE:		SANGRADO:						
		ESPLENOMEGALIA:		HIPERTRO GINGI:						
		HEPATOMEGALIA:		CLOROMA:						
		ADENOPATIAS:								
LABORATORIO (al diagnóstico):										
Hematocrito:	Calcio (mg/dl):	Beta-2 microgl	Grupo:							
Hemoglob.:	Urea:	Proteinuria:	Rh:							
Leucocitos:	Creatinina:	TGO:	Fosfat.Alcal.:							
RAN:	Ac. Urico:	TGP:	Fosfat.Acida:							
Plaquetas:	Dep.Creatin.:	LDH	TP:							
Albúmina:	Sodio:	BT:	TPTK:							
Globulina:	Potasio:	BD:	HEPAT C:							
HEPAT B:	HTLV I:	EBV:	TOXOPL:							
INMUNOFENOTIPO					CARIOTIPO					
CD34:	CD117	CD45:								
CD33:	HLA-DR	clgM								
TdT	CD10:	slgM								
MPO:	CD19:	CD2:								
CD13:	CD20:	CD7:								
CD15:	CD 22:	CD3:								
CD5:	CD38:	CD8								
		CD4:								
							FECHA:			
PATOLOGIA AL DIAGNOSTICO:										
MIELOGRAMA:		FAB					Fecha:			
ANAT. PATOL.:										
TRATAMIENTO		PROTOCOLO:					PATOLOGIA AL DIAGNOSTICO			
ESQUEMA:				MIELOGRAMA						
<i>ETAPA</i>		<i>FECHA INICIO</i>		<i>Fecha:</i>						
ESQUEMA:				MIELOGRAMA						
<i>ETAPA</i>		<i>FECHA INICIO</i>		<i>Fecha:</i>						
ESQUEMA:				MIELOGRAMA						
<i>ETAPA</i>		<i>FECHA INICIO</i>		<i>Fecha:</i>						
ESQUEMA:				MIELOGRAMA						
<i>ETAPA</i>		<i>FECHA INICIO</i>		<i>Fecha:</i>						
ESQUEMA:				MIELOGRAMA						
<i>ETAPA</i>		<i>FECHA INICIO</i>		<i>Fecha:</i>						
ESQUEMA:				MIELOGRAMA						
<i>ETAPA</i>		<i>FECHA INICIO</i>		<i>Fecha:</i>						
EVOLUCIÓN CLÍNICA										
INICIO DE TERAPIA PALIATIVA:										
ULTIMO DIA SEGUIMIENTO:										
FALLECIMIENTO:			CAUSA:							

ESTUDIO RESPUESTA HAM EN PRIMERA RACAIDA 1995-2004

NOMBRE:	EDAD:	TALLA:	PESO :	SC:	sexo:
1ª HAM-DOSIS	FECHA :	2º HAM - DOSIS	FECHA:		

HEMOGRAMAS POST- HAM:

Leucocitos (x 10 /UI)

Neutrofilos (x 10 /UI)

		Creatinina (mg/dl)	
Linfocitos totales (x 10 ⁹ /L)		Acido Úrico (mg/dl)	
Granulocitos (x 10 ⁹ /L)		GOT (UI/L)	
Hemoglobina (g/L)		GPT (UI/L)	
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)		LDH (UI/L)	
Tiempo de Protrombina (ratio)		GGT (UI/L)	
TTPK (ratio)		IgG (mg/dl)	
Fibrinógeno (g/L)		IgA (mg/dl)	
Proteinas totales (g/L)		IgM (mg/dl)	
Gammaglobuli nas (g/L)		Beta2micro globulina (mg/dl)	
Urea (mg/dl)			