



UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

“EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA DE
PRIMERA LÍNEA R-CHOP EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO
DE CÉLULAS B GRANDES EN UN CENTRO HOSPITALARIO
CHILENO”

Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico

MARICHEN WITT VALLVERDÚ

Director de Tesis: Q.F. Guillermo González Martin

Co-Director: Dra. Carla Salvo Porras

2013

AGRADECIMIENTOS

A quienes más quiero, por sus palabras, su paciencia, su apoyo incondicional y su cariño. Esto también es suyo.

Un especial agradecimiento a mis padres por guiarme en el camino que ha conducido hasta este momento, por darme todo lo que necesité siempre y por ser un constante pilar y apoyo para crecer como persona y profesional.

1.- Introducción	Página 1
1.1.- Linfomas.....	Página 1
1.2.- Linfomas no Hodgkin.....	Página 1
1.3.- Linfoma no Hodgkin Difuso de Células B Grandes.....	Página 3
1.4.- Tratamiento: quimioterapia R-CHOP.....	Página 5
1.5.- Definición del problema y proyecciones.....	Página 9
2.- Hipótesis	Página 11
3.- Objetivos	Página 12
3.1.- Objetivo General.....	Página 12
3.2.- Objetivos Específicos.	Página 12
4.- Pacientes y método	Página 13
4.1.- Pacientes.....	Página 13
a) Criterios de Inclusión.....	Página 13
b) Criterios de Exclusión.....	Página 13
c) Diagnóstico.....	Página 13
4.2.- Método.....	Página 14
a) Pacientes.....	Página 15
a.1.) Datos Demográficos.....	Página 15
a.2) Existencia de co-morbilidades.....	Página 15
a.3) Parámetros de laboratorio.....	Página 15
a.4) Predictores de pronóstico.....	Página 15
b) Tratamiento.....	Página 17
b.1) Quimioterapia.....	Página 17
b.2) Toxicidad.....	Página 17
c) Respuesta al tratamiento.....	Página 17
c.1) Eficacia.....	Página 17
c.2) Sobrevida.....	Página 17
4.3.- Resultados Medidos.....	Página 17
4.4- Análisis Estadístico.....	Página 21
4.5.- Declaración de Intereses.....	Página 21

5.- Resultados	Página 22
5.1.- Características de los Pacientes.....	Página 22
5.2.- Eventos Adversos.....	Página 23
5.3.- Respuesta a la Terapia.....	Página 24
5.4.- Respuesta de acuerdo a las características basales.....	Página 25
6.- Discusión	Página 27
7.- Conclusiones	Página 38
8.- Referencias	Página 39
9.- Anexos	Página 44
9.1.- Resolución comité de ética del Hospital Naval Alnte. Nef.....	Página 44
9.2.- Prototipo documento consentimiento informado.....	Página 45
9.3.- Autorización sub-dirección clínica Hospital Naval Alnte. Nef..	Página 49

ÍNDICE DE TABLAS

1.- Clasificación de la OMS 2008 para los linfomas.....	Página 3
2.- Clasificación de la OMS para el LNH DCBG.....	Página 6
3.- Esquema de tratamiento R-CHOP.....	Página 8
4.- Índice Internacional de Pronóstico Revisado (R-IPI).....	Página 8
5.- Escala puntaje ECOG performance.....	Página 8
6.- Estratificación Ann Arbor.....	Página 14
7.- Base de datos I.....	Página 16
8.- Base de datos II.....	Página 16
9.- Definición de Respuesta para Ensayos Clínicos sobre LNH según Criterios de Cheson.....	Página 19
10.- Características Basales de los Pacientes.....	Página 22
11.- Toxicidad a la quimioterapia R-CHOP.....	Página 23
12.- Respuesta al tratamiento R-CHOP.....	Página 24
13.- Respuesta de acuerdo a la progresión del tiempo.....	Página 25
14.- Respuesta a la terapia de acuerdo a las Características Basales.....	Página 26
15.- Comparación de la Toxicidad de R-CHOP con estudios Internacionales.	Página 29
16.- Comparación de la Respuesta al tratamiento.....	Página 33
17.- Comparación de la Sobrevida.....	Página 34
18.- Comparación Respuesta según sub-grupos.....	Página 36

RESUMEN

El Linfoma Difuso de Células B Grandes consiste en una proliferación de células neoplásicas de tamaño superior al doble del linfocito B normal; es una neoplasia de gran agresividad y representa el sub tipo de Linfoma no Hodgkin agresivo de mayor incidencia en el adulto. El tratamiento con el protocolo R-CHOP es la quimioterapia de primera línea, y su efectividad ha sido evaluada y confirmada en varios países del mundo. Sin embargo, en Chile no existen trabajos que corroboren que ésta presente los mismos efectos en nuestra población. El objetivo de este estudio es comprobar la efectividad real del régimen R-CHOP en una población de pacientes chilenos y la incidencia de la toxicidad que conlleva su uso, para así comparar los resultados obtenidos con la información internacional. Para lograr esto se realizó un estudio observacional retrospectivo, para el que se confeccionó una completa base de datos computacional con la información recolectada de las fichas médicas de los pacientes que finalizaron su tratamiento en el Hospital Naval Almirante Nef antes de enero del 2013. Los resultados obtenidos destacan que el 83,3% de los pacientes lograron remisión completa, el 4,2% alcanzó remisión parcial y sólo en un 12,5% falló el tratamiento, confirmando que la efectividad en el grupo estudiadoes equivalente a lo obtenido en otros países. Se observó también una incidencia de toxicidad similar a la vista a nivel internacional, siendo la neutropenia febril la reacción adversa hematológica con mayor índice de manifestación en un 26,9%. La quimioterapia R-CHOP resultó un tratamiento beneficioso para los pacientes con Linfoma no Hodgkin Difuso de Células B Grandes tratados en el Hospital Naval Almirante Nef, sin importar su edad o índice de riesgo.

ABSTRACT

The Diffuse large B-cell lymphoma is a proliferation of B cells, larger than normal B cells; it is highly aggressive, and it represents the higher incidence within non-Hodgkin Lymphomas in adults. Currently, the first line treatment is R-CHOP chemotherapy schedule, and its effectiveness has been assessed and confirmed in several countries around the world. However, in Chile there is a lack of publications confirming its results in the population. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of R-CHOP in a Chilean population, and the incidence of toxicity associated with their use, in order to compare the results of this study to international information. To achieve this, it has been performed a retrospective observational study that was made with a complete computer data base with information collected from the medical records of patients who have completed their treatment at the Navy Hospital "Almirante Nef" before January 2013. A total of 24 patients were evaluable, 83,3% of the patients achieved complete remission, 4,2% achieved partial remission, and only 12,5% failed treatment, thus the effectiveness in this group was similar to the published data. We also observed an incidence of toxicity similar to that seen internationally. The hematologic adverse reactions were the most common with an incidence of febrile neutropenia in 26.9%. R-CHOP chemotherapy was a beneficial treatment for the patients with Diffuse large B-cell lymphoma treated at the Navy Hospital "Almirante Nef", regardless of age or risk index.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- LINFOMAS

El linfoma es un tipo de cáncer que afecta a las células del sistema inmune, llamadas linfocitos, formando aglomeraciones de células tumorales en los órganos linfoides (ganglios linfáticos, hígado, bazo, piel, etc.). Tomando en cuenta la diversidad de células que componen el sistema inmune y la cantidad de posibles órganos blancos, es muy fácil deducir que consiste en un cáncer que puede manifestarse de múltiples formas. De este modo, existen diferentes clasificaciones de las neoplasias linfoides, siendo una de las más simples la división de éstas en dos categorías básicas según su origen celular, evolución, tratamiento y pronóstico: los linfomas de Hodgkin (LH) y los linfomas No Hodgkin (LNH). Ambos tipos se producen y manifiestande manera similar, sin embargo, son distinguibles mediante un reconocimiento microscópico e inmunohistoquímico.

La enfermedad de Hodgkin se desarrolla a partir de un determinado linaje de linfocitos B anormales, mientras que los LNH son en realidad un grupo muy heterogéneo de enfermedades, pudiendo derivar de cualquier línea anormal de linfocitosB,oT, e infrecuentemente de células *Natural Killer* (NK) (o sus precursores celulares), definidas cada una por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos únicos. Igualmente, dentro de estas dos grandes categorías (LH y LNH) podemos encontrar numerosas sub-clasificaciones, en las que se pueden distinguir cinco subtipos de linfomas de Hodgkin y alrededor de 30 subtipos de linfomas no Hodgkin.

En consecuencia, con el fin de ilustrar con mayor claridad la gran diversidad de linfomas existentes, se muestra en la tabla 1 la clasificación de la OMS publicada el 2008.

1.2.- LINFOMAS NO HODGKIN

Los linfomas no Hodgkin abarcan entonces diversas neoplasias de origen linfoide que se desarrollan como corolario de la expansión clonal de mecanismos patogénicos diferentes. En términos de la historia natural de la enfermedad, para todos los diferentes sub-tipos de LNH es sumamente diferente, y refleja, al menos en

Tabla 1: Clasificación de la OMS 2008 para los Linfomas
Linfomas B
Linfomas precursores de células B
Leucemia linfoblástica precursora aguda de células B
linfoma linfoblástico precursor de células B
Linfomas periféricos de células B
Leucemia linfocítica crónica de células B y linfoma linfocítico pequeño de células B
Leucemia prolinfocítica de células B
Linfoma/inmunocitoma linfoplasmacítico
Linfoma de células de manto
Linfoma folicular
Linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo MALT
Linfoma nodal de zona marginal de células B
Linfoma esplénico de zona marginal
Leucemia de células pilosas
Plasmacitoma y mieloma de células plasmáticas
Linfoma de células B grandes difuso
Linfoma de Burkitt
Linfomas de células T y células NK
Linfomas precursores de células T
Leucemia linfoblástica precursora aguda de células T
Linfoma linfoblástico precursor de células T
Linfomas de células NK y células T periféricas
Leucemia linfocítica y leucemia prolinfocítica crónicas de células T
Leucemia linfocítica granular de células T
Linfoma periférico de célula T, sin alguna otra caracterización
Linfoma hepatoesplénico de células T gamma y delta
Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de células T
Linfoma angioinmunoblástico de células T
Linfoma extranodal de células T y de células Nk, tipo nasal
Linfoma intestinal de células T, de tipo enteropático
Linfoma y leucemia de células T en adultos
Linfoma anaplásico de células grandes, tipo sistémica primario
Linfoma anaplásico de células grandes, tipo cutáneo primario
Leucemia agresiva de células NK
Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)
Linfoma de Hodgkin nodular abundante en linfocitos
Linfoma de Hodgkin clásico
Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular
Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos
Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta
Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos

Clasificación de la OMS de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides (Swerdlow, 2008)

parte, cuál es el origen celular del clon maligno (Beard, 2004). Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son más frecuentes en adultos que en niños, pero su incidencia aumenta gradualmente con la edad, siendo la edad promedio del diagnóstico entre los 45 y 55 años. Con base en el registro de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(Globocan 2002), la tasa de incidencia mundial de LNH en hombres fue de 5,6 por cien mil habitantes, con una mortalidad igual a 3,2 por cada cien mil habitantes (Tirado y Mohar, 2007). Cabe destacar que estas cifras fueron levemente menores para el género femenino.

Según lo descrito en la Guía Clínica de Linfoma en personas de 15 años o más, publicada por el Ministerio de Salud de Chile el año 2005, la mayor prevalencia de los LNH en nuestro país, se acumula entre los 45 y 70 años; con una edad media de 56 años. Además, indica que al igual que en el resto del mundo, la enfermedad ataca mayoritariamente a los hombres, con una relación hombre:mujer igual a 1,5:1. Es importante señalar también que la Tasa Chilena estimada de Linfoma no Hodgkin es de 5,1 por cien mil habitantes (Field y Lohr K, 1992), con una sobrevida global del 35% a 5 años (The AGREE Collaboration, 2001).

La clasificación realizada por *the Revised European American Lymphoma*(REAL) separa también los linfomas según su comportamiento clínico, en linfoma de bajo y alto grado. Los primeros se caracterizan por tener un crecimiento lento, donde el tratamiento tiene en general poco impacto en la supervivencia, y posee recaídas frecuentes. En contraste, los de alto grado se identifican por su comportamiento clínico agresivo que resulta en un rápido deterioro, pero con alta sensibilidad a la quimioterapia (NCI, 2013). En Chile, la histología agresiva es predominante, presentándose en un porcentaje levemente superior al registrado en países de mayor desarrollo, con una sobrevida global inferior en comparación con estos mismos países (MINISTERIO DE SALUD DE CHILE; 2005).

1.3.- LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

El Linfoma No Hodgkin Difuso de Células B Grandes (LNH DCBG) es el subtipo de linfoma no Hodgkin más frecuente, y consiste en una proliferación difusa de células grandes, de tamaño celular superior al doble del de un linfocito (Geth, 2007). Éste representa alrededor del 80% de los linfomas de curso agresivo (pero potencialmente curable en aproximadamente el 50 % de los pacientes) y comprende más o menos el 30-40% de todos los LNH del adulto, convirtiéndose en el más frecuente de este rango

etario. La edad media está por encima de los 60 años, con un predominio en el sexo masculino (Khosravi y Pérez, 2006).

El LNH DCBG, al igual que todos los linfomas, es también una entidad muy heterogénea; en la tabla 2 se muestran múltiples variantes morfológicas reconocidas por la revisión de los tumores hematológicos de la OMS de 2008. Asimismo, los estudios de microarrays de ADN del LNH DCBG han permitido dividirlo en dos grandes subgrupos moleculares: aquellos con perfil de expresión génica similar al de las células B centro-germinales normales (variante GCB) y aquellos con una firma genética similar a la de las células B activadas (variante ABC); teniendo ambos subgrupos pronósticos muy diferentes, siendo peor en la variante ABC.

Tabla 2: Clasificación de la OMS para el Linfoma No Hodgkin Difuso de células B grandes
Linfoma difuso de células grandes B, sin otras especificaciones
Variantes morfológicas comunes
<i>Centroblástico</i>
<i>Inmunoblástico</i>
<i>Anaplásico</i>
Variantes morfológicas raras
Subtipos moleculares
<i>Célula centrogerminal B like (GCB)</i>
<i>Célula activada B like (ABC)</i>
Subtipos de linfoma difuso de células grandes B
Linfoma de células grandes B rico en células T
LDCGB primario del Sistema Nervioso Central
LDCGB cutáneo primario de la pierna
LDCGB del anciano VEB+
Otros linfomas de células grandes B
Linfoma de células grandes B mediastínico primario (tímico)
Linfoma de células grandes B intravascular
LDCGB asociado a inflamación crónica
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma de células grandes B ALK-positivo
Linfoma plasmablástico
Linfoma de células grandes B asociado a enfermedad de Castleman VH8+
Linfoma de cavidades
Casos intermedios
Linfoma de células B, inclasificable, con rasgos intermedios entre LDCGB y linfoma de Burkitt
Linfoma de células B, inclasificable, con rasgos intermedios entre LDCGB y linfoma de Hodgkin clásico

De esta manera, el mejor conocimiento de las variantes clínicas, morfológicas y moleculares de la enfermedad está permitiendo: (a) determinar de forma más certera el pronóstico de la enfermedad, y (b) desarrollar estrategias terapéuticas cada vez más específicas. Sin embargo las técnicas moleculares aún no están bien estandarizadas, ni ampliamente disponibles, por lo que no tienen aún una plena aplicación fuera de los estudios (Grande, 2011). Dada la dificultad de realización en la práctica de los estudios de expresión de genes, se han investigado y validado patrones de inmunohistoquímica que se correlacionan con los diferentes subtipos biológicos de LNH DCBG, utilizando frecuentemente para el diagnóstico de la enfermedad marcadores celulares específicos.

Para llegar al diagnóstico definitivo, de cualquier sub-tipo de linfoma, se deben seguir generalmente los mismos pasos, para así ir identificando en el camino las características únicas que conllevan al diagnóstico definitivo. La Guía clínica chilena para el Linfoma aconseja, ante la sospecha de linfoma, seguir los siguientes pasos: revisión de la historia clínica, realización de examen físico, hemograma completo, evaluación de función ventricular izquierda (en pacientes mayores a 40 años), estudio de imágenes y biopsia de tejido ganglionar u otros tejidos comprometidos; y en los casos que corresponda, biopsia de médula ósea. Si la sospecha es confirmada, el linfoma debe ser etapificado a través de exámenes de laboratorio e imágenes, que incluyen: un estudio radiológico (Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax, abdomen, y pelvis), exámenes de laboratorio especializados (hemograma, creatinina, pruebas hepáticas, Deshidrogenasa Láctica (LDH), nitrógeno ureico, beta 2 microglobulina, electroforesis de proteínas y cuantificación de inmunoglobulinas), un mielograma, una biopsia de ganglio o tejido, una biopsia ósea por punción, y un estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la biopsia.

1.4.- TRATAMIENTO: QUIMIOTERAPIA R-CHOP

A lo largo de los años, con el aumento de los descubrimientos y el avance de la tecnología, se han ido desarrollando diferentes estrategias farmacológicas para combatir el LNH DCBG, consiguiéndose cada vez mejores resultados. La quimioterapia CHOP cada 21 días (basada en la administración de Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona en 24 horas por medio de un bolo), fue por años el régimen de primera línea para el tratamiento de esta patología, dada su relativa baja toxicidad, y sus buenos resultados en el aumento de la supervivencia, y en la disminución de la

progresión de la enfermedad; sin que ninguna otra pauta de tercera generación demostrara poder superar los resultados (Fisher, 1993).

Aun así, el pronóstico de sobrevida y remisión con la quimioterapia CHOP no eran completamente satisfactorios. Luego se descubrió que la sobreexpresión de Bcl-2, proteína involucrada en la regulación de la apoptosis celular, está relacionada con el origen de la activación de las células B tumorales, y es un factor clave relacionado con la falla al tratamiento. Asimismo, en los últimos diez años ha habido un importante avance en el conocimiento de la heterogeneidad biológica de esta enfermedad, poniéndose énfasis en los marcadores biológicos moleculares presentes en ella.

De esta forma, surgieron estudios sugiriendo que la adición de Rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico con actividad contra el marcador celular CD20, a la terapia contra el linfoma B difuso de célula grande, podría ayudar a superar los efectos adversos provocados por la presencia de Bcl-2, incrementando notoriamente la efectividad del tratamiento (Wilson et al, 2002). Es así, como durante los últimos años la introducción de una nueva opción terapéutica, la de la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, ha permitido aumentar la especificidad del tratamiento, reduciendo la toxicidad y presentando, además, sinergismo con la quimioterapia convencional debido a su distinto mecanismo de acción (Van Oersy col., 2006).

En el año 2002, el grupo Grouped'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) publicó los resultados de su estudio "LNH98-5" (realizado en pacientes diagnosticados con LNH DCBG, con una edad superior a los 60 años) luego de 2 años de seguimiento, los que reflejaban que la adición de Rituximab al régimen CHOP aumentaba de forma significativa el número de pacientes con remisión (incremento del 15% en remisión completa, y del 13% en la remisión global), y acrecentaba también en un 13% la sobrevida general (Coiffiery col., 2002). Estos resultados fueron ratificados después de 10 años de seguimiento, gozando los pacientes tratados con R-CHOP de una mayorsupervivencia sostenida, y de una tasa de curación para pacientes de edad avanzada mayor al 50%.

Finalmente, cabe destacar que el seguimiento prolongado no demostró tampoco ninguna toxicidad inesperada (Coiffiery col., 2010). De esta manera, la publicación del año 2010 explica que el régimen de tratamiento con R-CHOP confiere 2 ventajas principales sobre el régimen CHOP: (a) disminuye el número de pacientes con progresión de la enfermedad durante el tratamiento (pacientes refractarios), y (b) reduce el número de recaídas. De esta forma, la terapia R-CHOP

conduciría a (a) una disminución del número de pacientes con nuevos eventos, (b) un período de tiempo más largo antes de la progresión de la enfermedad, y (c) una prolongación de la supervivencia en esta población de pacientes. Paralelamente, el año 2010 los autores Fang, C., Xu, W., y Li, J. publicaron un meta-análisis, que incluyó un total de 748 sujetos en estudios, donde concluyeron que la adición de Rituximab mejoraba significativamente la supervivencia de los pacientes con LNH DCBG, sin importar su clasificación genética (Fang y col., 2010).

De esta forma, con la introducción de Rituximab al esquema CHOP, actualmente se conoce la terapia con el nombre de R-CHOP, la que por sus buenos resultados, constituye hoy en día el estándar de tratamiento en la mayoría de las presentaciones clínicas del LNH DCBG (tabla 3). Sin embargo, pesar del avance favorable que significa el uso de la terapia R-CHOP, el pronóstico de los pacientes diagnosticados con LNH DCBG sometidos al tratamiento no es siempre favorable, dependiendo esto de varios factores. De esta forma, el Índice de Pronóstico Internacional Revisado para el uso de Rituximab (R-IPI) es la herramienta clínica básica usada en la actualidad para definir el pronóstico de la enfermedad (ver tabla 4), el que considera la edad del paciente, sus niveles séricos de LDH, su puntaje en la escala ECOG performance y el estadio de la enfermedad (según clasificación de Ann Arbor) (Sehny col., 2007). Para un mayor entendimiento cabe destacar en primer lugar que la LDH es una enzima que se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo y está principalmente involucrada en la producción de energía en las células, existiendo normalmente concentraciones relativamente bajas en la sangre (Laboratorio Clínico Echandi, 2013). Los niveles incrementados de LDH provienen de la síntesis de la enzima por las células tumorales, de esta manera, su valor está directamente relacionado con la capacidad proliferativa del linfoma. En segundo lugar es necesario aclarar que es la escala ECOG performance status. Esta escala proporciona criterios para evaluar cómo progresa la enfermedad de un paciente, evaluar cómo la enfermedad afecta a las habilidades de la vida diaria del paciente y determinar el tratamiento y el pronóstico correspondiente, de esta forma, su principal función es la de objetivar la calidad de vida del paciente o "performance status" (ECOG, 1955). La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 y sus valores se especifican en la tabla 5.

Tabla 3: Esquema de tratamiento R-CHOP				
FÁRMACO	DOSIS (mg/ m2)	VÍA	MODO DE USO	DÍAS DEL CICLO
Rituximab	375	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia	1
Ciclofosfamida	750	IV	Infusión 1 hora	1
Doxorrubicina	50	IV	Infusión mínima 30 minutos	1
Vincristina	1,4	IV	Bolo (dosis máxima 2 mg)	1
Prednisona	100*	VO	Con alimentos	1 al 5
*Dosis total en 5 días				
Dar ciclos cada 21 días con apoyo de Factor Estimulantes de Colonia - Granulocítica				
Adición de Rituximab a la terapia a partir del segundo ciclo				

(Coiffier, 2002)

Tabla 4: Índice Internacional de Pronóstico Revisado (R-IPI)			
Cada uno de los siguiente factores equivale a un punto	Puntaje	Pronóstico	%SLP*
Edad > 60 años	0	Bueno	94
Niveles de LDH elevados	1 o 2	Intermedio	80
> 1 sitios de enfermedad extra nodal	3, 4 o 5	Pobre	53
Estadio Ann Arbor III o IV	*SLP: Sobrevida libre de Progresión en 4 años.		
Puntaje ECOG ≥3			

El Índice Pronóstico Internacional revisado deriva de un análisis retrospectivo de 365 pacientes con linfoma difuso de células B grandes(DLBCL), tratados con R-CHOP (Sehn,2007).

Tabla 5: Escala puntaje ECOG performance	
GRADO	ACTIVIDAD
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas sus actividades normales sin restricciones.
1	Restringido en la actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajo ligero o de carácter sedentario.
2	Ambulatorio y capaz de auto-cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo cualquier trabajo. Está de pie algo más del 50% del día.
3	Capacidad de auto-cuidado limitada, confinado a la cama o de la silla más de 50% del día.
4	Completamente deshabilitado, no puede cuidarse a sí mismo. Confinado a la cama.
5	Muerte.

(Okeny col., 1982)

Acorde a éste, los pacientes con LNH DCBG pueden clasificarse en diferentes niveles de riesgo, teniendo así una menor o mayor probabilidad de remisión. No obstante, el R-IPI, aunque es útil, y no han demostrado otra manera de predecir de

forma más certera el pronóstico de la enfermedad, tiene una capacidad limitada para identificar a los pacientes con muy pobre pronóstico, y no proporciona información biológica. Según los resultados expuestos por el grupo GELA, la introducción de R-CHOP en la primera línea de tratamiento ha logrado aparentemente mejorar de forma notoria el pronóstico de los pacientes de riesgo R-IPI bajo-moderado, con una proyección de recidiva menor al 20%; sin embargo la proyección de recaída de los pacientes con riesgo alto o moderado-alto es de más del 40% en los primeros 4 años.

De esta forma, el esquema R-CHOP cada 21 días, aunque no promete un 100% de probabilidades de remisión ni sobrevida a largo plazo, hoy en día es la quimioterapia que ha logrado mejores resultados, y ningún nuevo tratamiento, o intensificación del tratamiento, ha logrado de momento mostrar resultados concluyentes que certifiquen una respuesta superior (Strehl, 2003). Al igual que la inserción del Rituximab al tratamiento del LNH DCBG, el estudio de nuevos fármacos con dianas moleculares específicas resulta prometedor; aunque aún no esté claro en qué forma, y momento podrán ser integrados los esquemas terapéuticos actuales: anticuerpos monoclonales anti-CD20, inhibidores de deacetilasas de histonas, inhibidores de syk, inhibidores de m-TOR, enzastaurina, bevacizumab y lenalidomida, etc. (Grande, 2011).

1.5.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y PROYECCIONES

Como es bien sabido, las diferentes poblaciones existentes en el mundo poseen varias diferencias biológicas que hacen que la reacción frente a las sustancias que ingresan al organismo puedan variar de una población a otra. De esta forma, como toda sustancia externa, la respuesta a los fármacos, dependiendo de sus características, puede cambiar o no en las diferentes poblaciones. Teniendo esto en cuenta, cada país debiese realizar un estudio a la respuesta de cada medicamento, para corroborar así, si su acción es menor, igual, o mayor a los resultados demostrados por otras naciones.

A pesar del favorable pronóstico que ha demostrado tener el régimen R-CHOP en diferentes estudios clínicos realizados en diversos países del mundo, sin mencionar, su relativamente bajo índice de toxicidad, en Chile no existe aún ninguna investigación dedicada a observar los efectos de la terapia R-CHOP en nuestra población. En el 2006, Ramírez y colaboradores, publicaron los resultados de un estudio retrospectivo de pacientes con LNH tratados con quimioterapia en base a

Doxorrubicina (régimen CHOP y EPOCH) y radioterapia, en cuya población de pacientes incluían únicamente a 3 pacientes en tratamiento con Rituximab, concluyendo que no era posible la evaluación del rol de esta droga, dado el escaso número de pacientes tratados, y el poco seguimiento que se les hizo; dejando en claro la necesidad de evaluar la respuesta de la quimioterapia R-CHOP en nuestro país (Ramirez y col., 2006).

En el Hospital Naval Almirante Nef (HNAN) de Viña del Mar (Chile), todos los pacientes con LNH DCBG son tratados con la quimioterapia estándar R-CHOP (salvo quienes presenten serias co-morbilidades que se lo impidan), no existiendo otra alternativa igualmente confiable. Sin embargo, no se ha evaluado si el pronóstico de estos pacientes es igualmente favorable tal y como ocurre en otros países. Así, el objetivo principal de este trabajo fue realizar una evaluación total de los resultados obtenidos al tratar a los pacientes con LNH DCBG con la quimioterapia de primera línea R-CHOP en relación a su efectividad y aparición de efectos adversos. Así, al finalizar el estudio se espera mejorar la noción que actualmente se tiene sobre la respuesta que los pacientes con linfoma difuso de células B grandes presentan a la quimioterapia R-CHOP en Chile. En este sentido, la importancia de este estudio recae justamente en la posibilidad de comprobar si la población chilena muestra el mismo patrón de respuesta a la terapia, respecto a lo que sucede en otros países, en cuanto a la eficacia del tratamiento e incidencia de efectos adversos.

2.- HIPÓTESIS

La efectividad y la incidencia de efectos adversos de la quimioterapia de primera línea R-CHOP en pacientes con Linfoma B Difuso de Célula Grande tratados en el Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar, será comparable a la obtenida en estudios internacionales.

3.- OBJETIVOS

3.1.- OBJETIVO GENERAL

Realizar un una evaluación de la efectividad real de la quimioterapia de primera línea R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes, que han finalizado ya su tratamiento.

3.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la efectividad de la quimioterapia R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados en las dependencias del Hospital Naval Almirante Nef.
- Estimar la incidencia de los diferentes efectos adversos del tratamiento con R-CHOP, tanto hematológicos como no hematológicos, en este grupo de pacientes.
- Comparar los resultados obtenidos en el estudio con la información recogida de la bibliografía internacional respecto a la terapia con R-CHOP.

4.- PACIENTES Y MÉTODOS

4.1.- PACIENTES:

Se incluyeron en este estudio todos aquellos pacientes mayores de 18 años que fueron diagnosticados por primera vez con Linfoma No Hodgkin Difuso de células B grandes (LNH DCBG) hospitalizados en la unidad Onco-hematología del Hospital Naval Almirante Nef en el período comprendido entre Enero del 2002 y Diciembre del 2012.

a) Criterios de inclusión: Mayores de 18 años, diagnosticados por primera vez de Linfoma No Hodgkin Difuso de células B grandes (LNH DCBG), tratados en primera instancia con quimioterapia con R-CHOP, estadio de la enfermedad de I a IV y sin exclusión del puntaje en la escala ECOG.

b) Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que cumplieran con los siguientes criterios:

- Pacientes que no recibieron Rituximab en su terapia.
- Pacientes con linfomas de cualquier otro tipo.
- Pacientes VIH positivo.
- Pacientes con linfomas que comprometan el sistema nervioso central.
- Pacientes que recibieron la terapia R-CHOP como tratamiento de segunda línea, es decir, todos aquellos que han sido previamente tratados con otra quimioterapia.

c) Diagnóstico: El diagnóstico de la enfermedad se llevó a cabo por un comité conformado por un conjunto médicos especialistas, quienes realizaron una evaluación integral de la anamnesis, examen físico, exámenes de laboratorio clínico, estudios imagenológicos y biopsia. El estadio del linfoma fue definido en base a la clasificación de Ann Arbor (Carbone y col, 1971;Listery col., 1989), cuyos criterios se muestran en la Tabla 6.

El protocolo del estudio fue aprobado el 13 de Marzo del presente año por el comité de ética del Hospital Naval Almirante Nef, presidido por la Dra. Isabel Briceño, con la condición de obtener el consentimiento de cada paciente incluido aquí (ver resolución del comité y documento del consentimiento informado en sección Anexo

9.1 y 9.2). De esta forma, se solicitó la firma del consentimiento informado directamente a los pacientes que a la fecha continúan con vida, y en caso de fallecimiento o incapacidad, se pidió la firma del representante legal o familiar cercano. Los consentimientos firmados fueron entregados a la subdirección clínica del hospital.

Tabla 6: Estratificación Ann Arbor	
ETAPA	CARACTERÍSTICAS
I	Afección de una sola región de ganglios linfáticos o estructura linfoide
II	Afección de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma
III	Compromiso de regiones de ganglios o estructuras en ambos lados del diafragma
IV	Participación difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos
	o Compromiso de un órgano extra-linfático aislado, sin afectación ganglios de órganos adyacentes, pero con la enfermedad en un lugar distante
	o Cualquier implicación del hígado, médula ósea, pleura o líquido céfalo raquídeo
Los siguientes sufijos se pueden añadir	
R	Ausencia de síntomas constitucionales
B	Síntomas constitucionales: fiebre > 38 °C, sudoración, pérdida de más del 10% de peso en 6 meses
E	Participación de un solo sitio, extranodal contiguo o próximo a un conocido sitio ganglionar
S	Compromiso esplénico
X	Enfermedad voluminosa

Nota: Regiones de ganglios linfáticos: derecho cervical (incluyendo cervical, supraclavicular occipital, y los ganglios linfáticos preauriculares), dejó axilar cervical, derecha, axilar izquierda, derecha infraclavicular, dejó infraclavicular, mediastínicos, hiliares, periaórticos, mesenterio pélvico derecho, la pelvis izquierda, derecha femoral inguinal y femoral izquierda inguinal.

4.2.- MÉTODO:

El presente estudio consistió en una evaluación de carácter retrospectivo de la efectividad de la quimioterapia R-CHOP. Para efectuar esta valoración, se procedió a recolectar la información contenida en las fichas médicas, exámenes de laboratorios, informes de Tomografía Axial Computarizada (TAC), e informes de biopsias de médula ósea de aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La autorización para acceso a esta información fue otorgada por la sub-dirección clínica del hospital el día 20 de marzo del 2013 (resolución adjuntada en la sección Anexos 9.3). De este modo, a partir de toda esta documentación, se elaboró una base de datos con un formato estándar (para asegurar la homogeneidad) que contiene las

características basales, y la información clínica pertinente de cada paciente (tablas 7 y 8). De esta manera para cada paciente se registraron los siguientes datos:

a) Pacientes:

a.1) Datos Demográficos: n^o de ficha, nombres, apellidos, Rut, fecha de nacimiento, edad y género. La información demográfica privada del paciente no será informada en el estudio, manteniendo todos los datos personales bajo el anonimato; su inclusión en la base de datos es meramente para el uso interno en el hospital, facilitando la obtención de la información clínica del paciente.

a.2) Existencia de co-morbilidades: Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus I/II, Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Insuficiencia Renal Crónica, Hipotiroidismo, Cirugías previas, Tabaquismos y Alcoholismo. En caso de existir otra patología se registrará como “otro”, especificando aquí la enfermedad.

a.3) Parámetros de laboratorio: Hemograma basal (hematíes, hemoglobina, hematocrito, plaquetas); Recuento leucocitario (Leucocitos totales, neutrófilos totales, neutrófilos en banda, neutrófilos segmentados, eosinófilos, basófilos, monocitos, linfocitos); y VHS. Se registrarán los resultados de los exámenes realizados tanto antes de iniciada la quimioterapia, como los efectuados una después de partida. Cabe destacar que a partir de los resultados de los diferentes hemogramas realizados a lo largo de la terapia es posible observar la aparición de toxicidad como la neutropenia, trombocitopenia y linfopenia.

a.4) Predictores de pronóstico: Etapa, puntaje ECOG, LDH, Diagnóstico b-microglobulina, Albúmina plasmática, Presencia de masa Bulky, Compromiso de médula ósea, y Extensión de la enfermedad. La revisión de los diferentes predictores de pronóstico, fue relevante al momento de categorizar al paciente según la etapa de la enfermedad, y su puntaje ECOG, ya que no siempre se encontraba esta información en la ficha clínica. Cabe destacar que la presencia de masa Bulky (enfermedad voluminosa) es una condición en la que se considera la cantidad de la carga tumoral elevada, que podría influir en la capacidad de beneficiarse óptimamente del tratamiento. En este estudio se utilizó los criterios de Ann Arbor para definir la presencia de masa Bulky, como la existencia de uno o más nodos de la enfermedad con un diámetro mayor a 10 cm, o como un ensanchamiento mediastínico mayor a un tercio de la anchura del pecho en la radiografía de tórax (Cheson y col., 2007).

Tabla 7: Base de datos I
DATOS DEMOGRÁFICOS
n° de ficha
Nombres
Apellidos
Rut
Fecha de nacimiento
Edad al inicio del tratamiento
Género
CO-MORBILIDADES
Hipertensión arterial
Diabetes Mellitus I/II
Insuficiencia Cardíaca Congestiva
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Insuficiencia Renal Crónica
Hipotiroidismo
VIH
Cirugías previas
Tabaquismo
Alcoholismo
Otro
PREDICTORES DE PRONÓSTICO
Etapa
Puntaje ECOG
LDH (U/L)
b-microglobulina (mg/L)
Albumina plasmática (g/L)
Velocidad de sedimentación
Presencia de masa Bulky
Compromiso de médula ósea
Extensión de la enfermedad
QUIMIOTERAPIA
N° de ciclos
Tiempo entre ciclos
Respuesta al 3-4° ciclo
Ajuste de dosis de Vincristina
Uso de Factor Estimulante de Colonia

Tabla 8: Base de datos II
EXÁMENES DE LABORATORIO
Hematíes (10^6 mm ³)
Hemoglobina (g/dl)
Hematocrito (%)
Plaquetas (10^3 mm ³)
Leucocitos totales (10^3 mm ³)
Neutrófilos baciliformes
Neutrófilos segmentados
Eosinófilos
Basófilos
Monocitos
Linfocitos
TOXICIDAD
Hematológica
Neutropenia febril
Trombocitopenia
Anemia con necesidad de transfusión
No Hematológica
Náuseas / Vómito
Neuropatía periférica
Infección sin neutropenia
Constipación
Toxicidad Cardíaca
Toxicidad Renal
Tos
Cefalea
RESULTADO A LA TERAPIA
Eficacia
Remisión Completa
Remisión Parcial
Fallo del tratamiento
Sobrevida
Sobrevida Global
Sobrevida libre de enfermedad
Recaída
Aparición de evento

b) Tratamiento:

b.1) Quimioterapia: nº de ciclos que alcanzó el paciente a ser sometidos, tiempo transcurrido entre cada ciclo, respuesta al tratamiento entre el 3º-4º ciclo, necesidad de ajuste de dosis (específicamente para la Vincristina), y uso de Factor Estimulante de Colonia (FSC).

b.2) Toxicidad: la aparición de efectos adversos se divide en dos grandes categorías, hematológicos y no hematológicos. *Toxicidad Hematológica*: neutropenia febril, trombocitopenia, y anemia con requerimiento transfusionales. *Toxicidad No Hematológica*: náuseas/vómito, neuropatía periférica, infección en pacientes no neutropénicos, constipación, toxicidad cardíaca y/o renal. Como se puede observar se incluyó la incidencia de diferentes efectos adversos al tratamiento con R-CHOP; pero se debe destacar el hecho de que se consideraron únicamente aquellos que se presentan con mayor frecuencia, y aquellos cuyas consecuencias constituyen un mayor impacto en la salud del paciente; obviándose la aparición de gran parte de la toxicidad del tipo no hematológica que suele presentarse en los individuos tratados con la quimioterapia.

c) Respuesta al tratamiento:

Finalmente, para estudiar la eficacia de la quimioterapia R-CHOP en pacientes con LNH DCBG se efectuó el registro de la respuesta a la terapia y la sobrevida de cada uno de los sujetos.

c.1) Eficacia: Se logró Remisión Completa, Remisión Parcial o Fallo de la terapia.

c.2) Sobrevida: Sobrevida Global, y Sobrevida libre de enfermedad.

4.3.- RESULTADOS MEDIDOS:

Como se mencionó anteriormente, se estableció como parámetro primario de eficacia de la quimioterapia, la obtención de Remisión Completa (RC), Remisión Parcial (RP) o simplemente la Falla (F) del tratamiento, considerándose tanto la Progresión de la enfermedad (PE) como la Enfermedad Estable (EE) dentro de la categoría F.

Para asegurar una correcta segregación de los resultados y según los criterios de respuesta reglamentados por el Ministerio de Salud de Chile, se verificó el estado de los sujetos, luego de transcurridos 3 meses de finalizado el último ciclo (MINISTERIO DE SALUD DE CHILE, 2005).

Se definieron cada uno de los parámetros mencionados según los criterios de Cheson (tabla 9) (Cheson y col.; 2007), adaptados a las herramientas diagnósticas disponibles en el Hospital Naval Almirante Nef. De acuerdo a lo mencionado:

- RC: Desaparición completa de toda la evidencia detectable clínica y radiográfica de la enfermedad, y de todos los síntomas relacionados, y normalización de las alteraciones bioquímicas durante al menos 3 meses. Cuando hay compromiso visceral las nuevas biopsias deben ser negativas. Es decir:
 - Todos los ganglios linfáticos y masas nodales debe haber regresado a su tamaño normal.
 - El bazo, hígado y los riñones debe haber retrocedido en tamaño y no debe ser palpable en el examen físico.
 - La médula ósea debe ser histológicamente negativo para el linfoma.

- RP: Reducción del 50% o más, del tamaño de la carga tumoral medible, en comparación con los tumores medidos por una exploración de línea de base. Radiología con mejoría clínica y disminución de los parámetros del laboratorio:
 - Disminución de > 50% de los productos de diámetro mayor. Estos nodos o masas (a) deben ser claramente medibles en al menos dos dimensiones perpendiculares, (b) deben provenir de regiones dispares del cuerpo, (c) deberían incluir áreas mediastínicas y retroperitoneales de la enfermedad, si están involucradas.
 - No existe aumento en el tamaño de los otros nodos, hígado o bazo.
 - Nódulos esplénicos y hepáticos deben disminuir su tamaño por lo menos en un 50%.
 - No hay sitios nuevos de la enfermedad.

- F: Se considera Fracaso terapéutico tanto la EE como la EP.

- EE: enfermedad que es medible pero no activa o en avance (menos de un PR como se describe anteriormente), pero no progresión de la enfermedad.

Tabla 9: Definición de Respuesta para Ensayos Clínicos sobre LNH según Criterios de Cheson

RESPUESTA	DEFINICIÓN	ADENOMEGALIAS	BAZO, HÍGADO	MÉDULA ÓSEA
RC	Desaparición de toda evidencia de la enfermedad	a) PET positivo previo al tratamiento; masas de cualquier tamaño son permitidas, si el PET es negativo al diagnóstico. b) PET negativo: regresión a tamaño normal en el TAC	Desaparición de adenomegalias y esplenomegalias, o hepatomegalias	Desaparición infiltración inicial; si hay morfología interminada, corroborar por inmunohistoquímica negativa
RP	Regresión de la enfermedad medible, sin nuevas lesiones	≥50% disminución en SPD de los 6 sitios más voluminosos. a) PET positivo previo al tratamiento; uno o más PET positivos en sitios previamente involucrado b) PET negativo: regresión a tamaño normal en el TAC	≥50% disminución en SPD de ganglios (para un solo ganglio en su diámetro transverso mayor); sin aumento en el tamaño del bazo/hígado	Irrelevante si fue positiva previo al tratamiento; se debe especificar el tipo celular
EE	Fallo en alcanzar RC, RP o PE	a) PET positivo previo al tratamiento: PET positivos a sitios anteriores de enfermedad, sin nuevas lesiones. b) PET negativo; sin cambios en lesiones previas en el TAC		
PE o R	Cualquier lesión nueva o aumento en ≥50% del punto nadir de los sitios previamente involucrados	Aparición de nuevas lesiones > 1,5 cm en cualquier diámetro, ≥50% incremento en SPD de más de 1 ganglio; ≥50% de incremento del diámetro mayor de un ganglio previamente identificado > 1 cm en su diámetro más pequeño. PET positivo previo al tratamiento	≥50% incremento del nadir en SPD de cualquier lesión previa	Involucración nueva o recurrente

*Nuevas Siglas Descriptas: PET: Tomografía por Emisión de Positrones; Suma del Producto de los Diámetros

EP: 50% de aumento en las masas de diámetro mayor de cualquier nudo identificado previamente anormal. Aparición de cualquier lesión nueva durante o al final de la terapia.

Para definir la respuesta a la terapia que tuvo cada individuo, se debieron revisar: informes de TAC, informes de biopsia de médula ósea, exámenes de laboratorio, e información registrada en la sección "Evaluación Médica" contenida en las fichas clínicas; para luego categorizar el tipo de respuesta obtenida según los parámetros recién definidos.

Por otro lado, se establecieron como parámetros secundarios de eficacia del tratamiento: (a) la Sobrevida Global (SG), y (b) la Sobrevida Libre de enfermedad (SLE), considerándose como enfermedad tanto la Recaída (R) del LNH DCBG, como la aparición de un Nuevo Evento (NE). Para un mejor entendimiento de estos términos, se definirán de la siguiente forma:

- SG: Medidor del número de pacientes que siguen con vida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta en un intervalo de tiempo fijo, o hasta la muerte o pérdida del sujeto.
- SLE: Sólo se refiere a aquellos individuos que lograron RC porque "libre" indica que no hay enfermedad medible. Mide el tiempo desde la fecha de inicio del tratamiento la recaída, aparición de nuevo evento, pérdida del paciente, o muerte por cualquier causa. La razón de incluir "la muerte por cualquier causa" - es que no siempre es posible saber si la causa de muerte se debe o no a la enfermedad de base.
- R: Se valoró como recaída tanto la aparición de LNH DCBG en pacientes con RC y RP, como la aparición de un nuevo foco de enfermedad en pacientes con EE o EP.
- NE: Se calificó como nuevo evento el desarrollo de cualquier otro tipo de cáncer, distinto al LNH DCBG, en cualquier paciente.

4.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para el cálculo de la SG y SLE de la totalidad de la población se utilizó el método de estimación de la probabilidad de supervivencia Kaplan-Meier, a través del programa de análisis estadístico online "VassarStats: Website for Statistical Computation" desarrollado por Richard Lowry y disponible en <http://www.vassarstats.net>. Se ingresaron los datos recolectados y se calculó la SG y SLE en 3, 5 y 10 años. Dos pacientes no fueron incluidos en este análisis, ya que no se contó con la información requerida para tal efecto.

4.5.- DECLARACIÓN DE INTERESES

Los autores no presentan conflictos de intereses con ningún laboratorio farmacéutico que pudiese estar involucrado de manera directa o indirecta en el desarrollo de este estudio.

5.- RESULTADOS

5.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

El estudio incluyó un total de 26 pacientes diagnosticados con LNH DCBG. En la tabla 10 se muestran las características clínicas de los pacientes, según sexo, edad, estadio de la enfermedad, elevación de la LDH, puntaje ECOG y puntaje del Índice Internacional de Pronóstico Revisado (R-IPi). La edad media de los sujetos en estudio fue de 63 ± 11 años, con un rango etario que va desde los 44 hasta los 86 años. Además, el 65,45% de los pacientes se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad (III-IV). Sin embargo la elevación de la LDH se presentó en tan sólo un 30,8% de los sujetos y el puntaje ECOG fue de bajo riesgo para el 88,5%. Al realizar la suma de cada uno de los elementos mencionados, resultó que el 53,8% de los pacientes en estudio poseen un R-IPi menor a 3, es decir el pronóstico en general es bueno.

Tabla 10: Características Basales de los Pacientes		
CARACTERÍSTICAS	n°	%
<i>n° total de pacientes</i>	26	100
Sexo		
Masculino	15	57,7
Femenino	11	42,3
Edad		
< 60	10	38,5
≥ 60	16	61,5
Estadio		
I-II	9	34,6
III-IV	17	65,4
Elevación LDH		
	8	30,8
Puntaje ECOG		
< 3	23	88,5
≥ 3	3	11,5
R-IPi		
< 3	14	53,8
≥ 3	12	46,2

5.2.- EVENTOS ADVERSOS

En la tabla 11 se muestra la toxicidad presentada por los pacientes en tratamiento con R-CHOP. En cuanto a las reacciones adversas del tipo hematológica el evento con mayor ocurrencia fue la neutropenia febril (26,9%), siendo necesario el uso de factor estimulante de colonias en un 42,3% de los casos. De la totalidad de pacientes con neutropenia, el 33,3% fue grado desde 0 al 2, y un 66,7% fue grado 3 o 4 (Cancer Therapy Evaluation Program, 1999). La trombocitopenia se vio en un 15,4% de los pacientes, no habiendo pacientes con trombocitopenia de grado 3-4; presentándose además un total de 5 sujetos (19,2%) con anemia severa con requerimiento transfusional. La toxicidad no hematológica que se manifestó con mayor frecuencia fue la aparición de náuseas y vómito en un 42,3% de los casos. Otros eventos adversos no hematológicos que se registraron con menor frecuencia fue el origen de constipación (38,5%), desarrollo de distintos tipos de infecciones en pacientes sin neutropenia (19,2%), neuropatía periférica (3,8%), y toxicidad cardiaca y renal (3,8% ambas). Ninguna de estas reacciones adversas fue de carácter letal.

Tabla 11: Toxicidad a la quimioterapia R-CHOP		
TOXICIDAD	n°	%
<i>n° total de pacientes</i>	26	100
Hematológica		
Neutropenia* febril	7	26,9
Trombocitopenia**	4	15,4
Anemia con necesidad de transfusión	5	19,2
No Hematológica		
Náuseas / Vómito	11	42,3
Neuropatía periférica	1	3,8
Infección sin neutropenia	5	19,2
Constipación	10	38,5
Toxicidad Cardiaca	1	3,8
Toxicidad Renal	1	3,8

*Neutropenia Grado 0-2: 33,3%; Neutropenia Grado 3-4: 66,7%

**Trombocitopenia Grado 0-2: 100%; Trombocitopenia Grado 3-4: 0%

Escala utilizada: *Common Toxicity Criteria (CTC)*

5.3.- RESPUESTA A LA TERAPIA

En la tabla 12 se presenta la respuesta al tratamiento R-CHOP. Se puede observar que la respuesta global fue de un 87,5%, en la que 20 pacientes (83,3%) lograron remisión completa y 1 (4,2%) consiguió remisión parcial. Dos individuos (8,3%) experimentaron progresión de la enfermedad al finalizar el tratamiento, y uno (4,2%) se calificó con enfermedad estable, considerándose por lo tanto un total de 3 sujetos (12,5%) con falla del tratamiento. El total de recaídas fue de un 25,0% y la aparición de un nuevo evento se dio en un 29,2% de los casos, por lo tanto 45,8% de los pacientes no volvió a presentar aparición de cáncer hasta la fecha en que finalizó el estudio.

Tabla 12: Respuesta al tratamiento R-CHOP		
RESPUESTA	n°	%
<i>n° total de pacientes</i>	24	100
Efectividad		
Remisión Completa	20	83,3
Remisión Parcial	1	4,2
Falla del tratamiento	3	12,5
Enfermedad Estable	1	4,2
Enfermedad Progresiva	2	8,3
Recidiva		
Recaída	6	25,0
Aparición de Nuevo Evento	7	29,2

*Se excluyeron de la tabla de respuesta al tratamiento a 2 pacientes, ya que en su ficha clínica no se encontró información suficiente para proceder a una correcta clasificación.

En cuanto a la sobrevida global, el promedio de años de vida calculado para el total de la población en estudio fue de 4,6 años. A los 3 años la SG estimada es de un 87,1%, a los 5 años es de un 78,4% y a los 10 años es sólo de un 53,9% (ver tabla 13). De igual forma, la media de años para la sobrevida libre de enfermedad fue de 3,8 años; siendo el promedio de SLE estimado a los 3 años igual al 75,6%, a los 5 años igual al 57,2%, y a los 10 años equivalente al 31,2%.

Tabla 13: Respuesta de acuerdo a la progresión del tiempo		
RESPUESTA	%	95% IC
Sobrevida		Límite Inferior-Superior
Sobrevida Global		
SG a 3 años	87,1	66-96
SG a 5 años	78,4	56-92
SG a 10 años	53,9	33-73
Sobrevida Libre de enfermedad		
SLE a 3 años	75,6	54-90
SLE a 5 años	57,2	36-76
SLE a 10 años	31,2	15-53

5.4.- RESPUESTA DE ACUERDO A LAS CARACTERÍSTICAS BASALES

La respuesta a la terapia en sub-poblaciones (edad, estadio de la enfermedad, e índice R-IPI) se encuentra detallada en la tabla 14. Los pacientes más jóvenes (<60 años) tuvieron una tendencia a mostrar un porcentaje mayor de RC post-tratamiento en comparación a aquellos de mayor edad (90,0% vs 78,6%), sin embargo tienen un menor número de RP (0,0% vs 7,1%). Asimismo, la falla del tratamiento fue también menor en los pacientes más jóvenes (10,0% vs 14,3%). Además, tanto el número de recaídas, como la aparición de nuevos eventos es más elevado en aquellos individuos de mayor rango etario; de forma concordante, tanto la SG, como la SLE es más reducida en estos pacientes. No se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa en los subgrupos por el escaso número de pacientes reclutados.

Con respecto al sub-grupo definido por el estadio de la enfermedad, la RC del grupo de mayor riesgo (Estadio III-IV) es menor respecto a su contraparte de menor riesgo (80,0% vs 88,9%); asimismo, el porcentaje de RP es también más reducido (0% vs 11,1%). Tanto el número de pacientes con F, como el porcentaje de R y NE, es más elevado en aquellos pacientes con estadio III o IV (20,0% vs 0% F; 33,3% vs 11,1% R; y 22,2% vs 33,3% NE). Conforme a esto, la SG y SLE es mayor para aquellos individuos con menor riesgo (88,9% vs 70,0% SG, y 88,9% vs 30,2% SLE).

El sub-grupo determinado por el índice R-IPI de cada sujeto, muestra una mayor RC para aquellos individuos con R-IPI <3 (84,6% vs 81,8%); de igual forma, el número de RP es también más elevado en este mismo grupo (7,7% vs 0,0%). La falla al tratamiento es mayor para los sujetos de mayor riesgo (18,2% vs 7,7%). Por otro lado,

la aparición de NE es más alta en el grupo mayor riesgo (36,4% vs 23,1%), sin embargo el número de R es mayor en aquellos con menor R-IPI (30,8% vs 18,2%). Finalmente, la SG y la SLE para aquellos pacientes de menor riesgo es mayor (92,9% vs 60,0% SG; y 69,6% vs 31,1% SLE).

Tabla 14: Respuesta a la terapia de acuerdo a las características basales								
CARACTERÍSTICAS	RESPUESTA	Efectividad (%)			Recidiva (%)		Sobrevida (%)	
	Población total	RC	RP	F	R	NE	SG*	SLE*
Edad								
Edad < 60 años	11	90,0	0,0	10,0	20,0	20,0	90	72,7
Edad ≥ 60 años	15	78,6	7,1	14,3	28,6	35,7	75,5	51,3
Estadio								
Estadio I-II	9	88,9	11,1	0,0	11,1	22,2	88,9	88,9
Estadio III-IV	17	80,0	0,0	20,0	33,3	33,3	70,0	30,2
R-IPI								
R-IPI < 3	14	84,6	7,7	7,7	30,8	23,1	92,9	69,6
R- IPI ≥ 3	12	81,8	0,0	18,2	18,2	36,4	60,0	31,1

*SG a 5 años; SLE a 5 años. (SG, SLE calculado on-line por método Kaplan-Meier) (VassarStats, 2013)
 RC: Remisión Completa; RP: Remisión Parcial; F: Fracaso al tratamiento; R: Recidiva; NE: Nuevo Evento;
 SG: Sobrevida Global; SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad.

6.- DISCUSIÓN

La eficacia de la adición de Rituximab al esquema terapéutico CHOP para el tratamiento del LNH DCBG ha sido demostrada por varios autores en diversos países. En Chile existen pocos trabajos al respecto, por lo tanto, este estudio ha pretendido evaluar la efectividad de esta asociación, exponiendo los resultados obtenidos de las personas tratadas en el HNAN.

Es necesario señalar que los resultados obtenidos en este estudio, expuestos en las tablas 10 a la 14 tienen sus limitaciones, ya que no todas las fichas clínicas de los pacientes incluían la totalidad de los datos informados. Por lo tanto, para los cálculos de efectividad y sobrevida, se incluyeron solo aquellos pacientes que hubiesen continuado su seguimiento una vez terminado sus ciclos.

En nuestro estudio las características basales de la población incluyeron pacientes de todas las edades (mayores de 18 años), y de todos los niveles de riesgo. Es importante destacar que factores tales como la edad, igual o mayor a 60 años y el estadio de la enfermedad entre III y IV, son factores de pronóstico negativo en la escala R-IPI. En el conjunto de individuos estudiados, 16 pacientes (61,5%) eran mayores de 60 años y 17 (65,4%) se encontraban en etapas avanzadas de la enfermedad; lo que conduciría a pensar que la población tratada en general posee mal pronóstico. Sin embargo, al efectuarse la suma de los 5 elementos que componen el índice R-IPI en cada paciente de forma independiente, la mayoría (53,8%) de los sujetos presentaban un pronóstico bueno a intermedio ($R-IPI < 3$) y por tanto una esperanza de sobrevida libre de progresión (SLP) en 4 años estimada entre 90-84% (ver tabla 4).

Otra de las características básicas de los pacientes que fue controlada, fueron las morbilidades concomitantes al LNH DCBG, sin embargo, su presencia no se expuso en los resultados, dado a la falta de influencia observada en la respuesta final a la terapia. Esto no quiere decir que no sea un factor a considerar al inicio del tratamiento, es más, ya que muchas patologías requieren de un monitoreo constante para garantizar la estabilidad del paciente, aunque, a pesar de esto, no interfieren en la respuesta terapéutica esperada. Un ejemplo es la diabetes: los individuos que sufren simultáneamente de esta enfermedad, tienden a desestabilizarse completamente durante la administración de la quimioterapia, siendo necesario mantenerlos hospitalizados varios días tras su administración; no obstante la

totalidad de los sujetos con diabetes en estudio lograron RC al finalizar el tratamiento. Asimismo se incluyeron en el trabajo pacientes con patologías cardiacas, renales, e incluso otro tipo de cánceres concomitantes, cuyos ejemplos serán nombrados más adelante según corresponda. Además los estudios clínicos con mayor número de pacientes reclutados excluyen a todos los sujetos que sufran de forma concomitante otras patologías, por lo que de igual manera no se podrían comparar los resultados del presente trabajo con otras investigaciones.

En relación a lo mostrado en la tabla 11, se debe destacar que en este estudio se registraron únicamente los efectos adversos que se presentan con mayor frecuencia y aquellos cuyas consecuencias constituyen un mayor impacto en la salud del paciente, obviándose la aparición de gran parte de la toxicidad del tipo no hematológica que suele presentarse en los individuos tratados con la quimioterapia R-CHOP, tales como el desarrollo de mucositis, broncoespasmo, hipotensión, cefalea, prurito, escalofríos, urticaria, alopecia, etc. De esta manera, de las reacciones adversas no hematológicas estudiadas, la que se manifestó con mayor frecuencia fue la aparición de náuseas y vómitos (en un 42,5% de los casos), a pesar de ser pre-medicados con Idon® (domperidona 10 mg). En cuanto a la toxicidad del tipo hematológica la reacción adversa con mayor ocurrencia fue la neutropenia febril (26,9%), siendo necesario el uso de Neupogen® (Filgrastim 300 mcg/mL), factor humano estimulante de colonias de granulocitos recombinante (G-CSF), el cual fue administrado hasta lograr el restablecimiento del recuento de neutrófilos. La trombocitopenia se vio en un 15,4% de los pacientes, presentándose siempre en bajo grado, por lo que no tuvieron necesidad de transfusión sanguínea por esta causa. Sin embargo, un 19,2% requirió transfusión debido al desarrollo de anemia severa, que se presentó tanto de forma independiente, como concomitante a la trombocitopenia.

Por otro lado, la incidencia de los efectos adversos en el tratamiento del presente estudio, no difiere mayormente de los resultados expuestos por otras investigaciones (tabla 15).

Tabla 15: Comparación de la Toxicidad de R-CHOP con estudios Internacionales					
	GELA	US Intergroup	MinT	Li y col, 2007	HNAN
n° total de pacientes	202	267	413	82	26
Toxicidad Hematológica (%)					
Neutropenia*	64,0	78,0	7,0	46,3	38,5
Trombocitopenia		14,0	1,0	20,7	15,4
Toxicidad No Hematológica (%)					
Náuseas / Vómito	42,0		1,0	52,4	42,3
Neuropatía periférica			3,0		3,8
Infección	65,0	17,0	7,0		19,2
Constipación	38,0			20,7	38,5
Toxicidad Cardíaca	47,0	9,0	2,0		3,8
Toxicidad Renal	11,0		0,0		3,8

No obstante, para una mejor comparación, es necesario evaluar algunas diferencias que existen entre las poblaciones incluidas en cada estudio, destacando el hecho de que todos los pacientes sujetos a estudio padecen de LNH DCBG sin tratamiento previo:

- El estudio LNH98,5 realizado por el grupo GELA (Coiffier y col., 2002). contempló un total de 202 sujetos entre los 60-80 años tratados con R-CHOP, provenientes de Francia, Bélgica y Suiza.
- El *US Intergroup* llevó a cabo la investigación E-4494/C-9793 (Habermann y col., 2006) que incluyó a 267 pacientes de Estados Unidos, entre 60 y 80 años, tratados con R-CHOP.
- El estudio MinT ejecutado por el *MabThera International Trial Group* (MinT) (Pfreundschuh, 2006) incluyó un total de 413 individuos de 18 países, menores de 60 años y con buen pronóstico, que recibieron una quimioterapia tipo CHOP con Rituximab (R-QMT: R-CHOP, R-EPOCH, R-MACOP-B, R-PMitCEBO).
- El estudio de Li y colaboradores (Li y col., 2007), contempló a 82 pacientes de China, mayores de 18 años y distintos niveles de riesgo, tratados con R-CHOP.
- El presente estudio fue abreviado con las siglas HNAN. Como ya se dijo anteriormente, representa los resultados de una población de 26 personas

tratadas con R-CHOP en el Hospital Naval Almirante Nef, englobando pacientes de todas las edades, y niveles de riesgo, teniendo en su mayoría, buen pronóstico.

Teniendo estas diferencias en consideración, se puede observar que los resultados expuestos por el grupo GELA y el *US Intergroup* contemplan sólo a pacientes de edad avanzada, lo que significa un mayor riesgo de presentarse efectos adversos. Para ambos estudios, la toxicidad del tipo no Hematológica en general coincide con los obtenidos por el presente estudio, salvo por la incidencia de toxicidad cardiaca y renal, que no fue observada en el grupo en estudio. Esto puede deberse al hecho que en el HNAN se realiza un control exhaustivo a cada paciente en tratamiento con R-CHOP, manteniendo un monitoreo constante. De este modo, en caso de observarse alguna alteración cardiaca, se realiza un reajuste de dosis de acuerdo a las necesidades del individuo. Adicionalmente, si existiese duda alguna, se efectúa un segundo chequeo cardiológico para ratificar la estabilidad del paciente. Respecto a la toxicidad del tipo hematológica, es importante señalar que la incidencia de neutropenia (febril o no febril) en ambos estudios es notoriamente menor en comparación con la obtenida en los pacientes del HNAN, dejando abierta la posibilidad de que los individuos de nuestra población padezcan menos frecuentemente de este efecto adverso. Por otro lado, tanto en el estudio MinT, que presenta la realidad de los individuos jóvenes, como en el trabajo elaborado por Li y cols., que incorpora en sus resultados a todo tipo de pacientes, la neutropenia es también menor comparativamente con la exhibida por los grupos GELA y *US Intergroup*; pudiendo así, la incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con R-CHOP, estar influenciada por la edad de los sujetos en tratamiento.

En el estudio MinT, se puede observar que en general todos los efectos adversos se presentaron con menor frecuencia respecto a los demás estudios. Esto puede deberse a dos razones; primero, como ya se mencionó, la edad máxima de estos pacientes es 60 años, y segundo, los investigadores registraron en sus resultados únicamente aquellas manifestaciones de grado 3 o 4. Considerando que en la investigación HNAN se registró la incidencia de efectos adversos de todos los grados, y que más de la mitad de los pacientes tenían más de 60 años, es factible que la discrepancia en el valor de los datos se deba a estos motivos.

Finalmente, al retomar los resultados expuestos por Li y cols., es posible decir que este estudio es el más semejante a nuestro trabajo, debido probablemente a la similitud existente en los grupos estudiados en cuanto a edad y nivel de riesgo. Así, reparando en lo expuesto en la tabla 15, se puede observar que la incidencia de la

toxicidad tanto hematológica como no hematológica concuerda con la lógica planteada, coincidiendo bastante los resultados de ambos estudios.

A pesar del bajo número de pacientes incluidos en esta investigación, los resultados de la toxicidad registrados se asemejan a la realidad observada en otros estudios. De esta forma es posible concluir que la aparición de efectos adversos en pacientes con LNH DCBG tratados en primera línea con la quimioterapia R-CHOP en el HNAN, no difiere mayormente de la mostrada en otros países; pudiendo deberse las variaciones de resultados de los estudios expuestos, a las diferencias de edad y nivel de riesgo de las poblaciones estudiadas en cada uno.

Respecto a los resultados presentados en la tabla 12, es importante hacer hincapié en el hecho que la respuesta a la terapia alcanzada por cada paciente fue clasificada en RC, RP, o F, a partir de la información obtenida de la realización de pruebas y exámenes disponibles en el hospital. Se debe reafirmar el hecho de que 2 de los 26 pacientes no pudieron ser incluidos en esta clasificación, debido a la falta de información contenida en su ficha. Basándose en la información de los 24 sujetos en los que sí se evaluó la efectividad del tratamiento, es posible afirmar que 21 individuos (80,7%) respondieron a la terapia, ya sea de forma completa o parcial, fracasando sólo en 3 pacientes (11,5%). Esto proporciona una visión optimista de los resultados de la quimioterapia R-CHOP en los pacientes tratados en el HNAN; no obstante existen factores importantes a considerar:

- En primer lugar cabe destacar que la mayoría de la población en estudio poseía un buen índice pronóstico R-IPI de remisión, a pesar de que el 65,4% se encontraba en etapa III o IV de la enfermedad y el 61,5% era mayor de 60 años. Esta contradicción puede deberse a la buena calidad de salud con la que ingresaron los pacientes tratados, ya que el 88,5% de la población estudio poseía un score ECOG menor a 3, siendo en general individuos bien nutridos, con patologías concomitantes controladas y que, en general, presentaban una buena condición de vida.
- Por otro lado se debe mencionar que la unidad de hematología del HNAN adoptó hace algunos años la iniciativa de pesquisar tempranamente los pacientes con patologías onco-hematológicas, mediante la ejecución de chequeos generales a las muestras de sangre de todos los pacientes atendidos en el hospital, sin importar si tuviesen o no indicios de padecer enfermedad. Es posible que el buen índice de respuesta de los pacientes en este estudio se deba

al hecho de que varios obtuvieron un diagnóstico precoz y/o un tratamiento oportuno.

A partir de estas observaciones queda claro que son los pacientes atendidos en el HNAN quienes muestran una buena respuesta a la quimioterapia R-CHOP, por lo que los resultados obtenidos en el presente estudio probablemente no son extrapolables a la generalidad de la población chilena.

Un punto a destacar, son los criterios de exclusión utilizados en este trabajo, ya que, a diferencia de los estudios clínicos con los que fue comprado este estudio, no se rechazaron ni a aquellos pacientes que hubiesen sufrido algún tipo de cáncer antes de 5 años previo al diagnóstico de LNH DCGB, ni a los que padecieran de forma simultánea otro cáncer; incluyéndose a 2 sujetos en la primera condición y 2 en la segunda. Este hecho es importante de señalar, dado que los 4 pacientes mencionados lograron RC del LNH al finalizar el último ciclo de R-CHOP. Así, dado que la presencia de una segunda patología cancerosa no interfirió con el resultado del tratamiento, cabe la posibilidad de poder atribuir a esta terapia mejores características clínicas de las ya conocidas.

Por otro lado, la tabla 11 hace referencia también al número de recaídas y nuevos eventos; siendo relevante en este punto destacar que del total de 6 pacientes con recaídas, sólo 2 se presentaron antes de cumplir un año de remisión. La reincidencia de la enfermedad antes del año es un factor de pronóstico negativo, teniendo estos pacientes una mala expectativa de sobrevida. Uno de los 2 sujetos mencionados falleció el mismo año que recayó el linfoma; pero el segundo vivió 5 años más, después de haber recaído.

Considerando lo anteriormente mencionado, se elaboró una tabla comparativa que expone lo respuesta obtenida por los pacientes de este estudio y la respuesta de los pacientes de tres estudios, de los cuales dos ya fueron nombrados; las características del tercer estudio son las siguientes:

- El estudio realizado por Xiaoyang Li y colaboradores (Li y col, 2012) consta de un total de 197 sujetos tratados con R-CHOP, provenientes de China; todos jóvenes con muy buen pronóstico de remisión.

Tabla 16: Comparación de la Respuesta al tratamiento				
	GELA	Li y col, 2007	Li y col, 2012	HNAN
n° total de pacientes	202	82	197	24
Efectividad (%)				
Remisión Completa	76,7	70,7	75,6	83,3
Remisión Parcial	7,4	19,5	19,3	4,2
Enfermedad Estable	1,0	4,9	4,5	4,2
Enfermedad Progresiva	9,4	4,9		8,3
Recidiva (%)				
Recaida	20,0			25,0

GELA: Estudio LNH 98.5 (Coiffier y col., 2002); HNAN: Hospital Naval Almirante Nef, Presente estudio

A diferencia de la tabla 15, en la que se comparó la toxicidad, a primera vista es posible observar que sin importar la diferencia de edad y riesgo de las poblaciones en estudio, la respuesta al tratamiento es similar en todos. Los 4 trabajos expuestos obtuvieron una respuesta global de un $89,2\% \pm 4,6$, de la cual la remisión completa fue de un $76,6\% \pm 5,2$.

A pesar de que ensayo realizado por el grupo GELA es el que contempla a la población de más edad y mayor riesgo, obtuvo una mayor tasa de remisión completa que dos de los tres estudios con los que se compara. Sin embargo, de forma concordante a lo observado con anterioridad, el trabajo que comprende el grupo en estudio más joven y con menor riesgo de progresión (Li y col., 2012), es el que obtuvo la mayor tasa de respuesta global (94,9%).

Así, se puede observar nuevamente que la edad y nivel de riesgo de la enfermedad están directamente relacionados con la respuesta final al tratamiento. Conforme a lo expuesto, podría decirse que los pacientes con LNH DCBG poseen una respuesta favorable a la quimioterapia R-CHOP de forma persistente, y por tanto, sin importar el nivel de riesgo del paciente a tratar, sería una opción de tratamiento beneficiosa a considerar en pacientes de cualquier nación.

Es importante señalar que no es posible realizar un análisis estadístico que permita comprobar que las diferencias recién planteadas entre la respuesta al tratamiento de cada estudio sean significativas. Esto se debe a que el presente trabajo no cuenta con el número de pacientes suficiente para llevar a cabo éste análisis.

Como se mencionó al comienzo de esta discusión, la SLP en 4 años esperada para esta población de pacientes debiese estar entre un 90-84%. En la investigación realizada se registró la SG, y la SLE en 3, 5 y 10 años (tabla 13), siendo la definición de la segunda, la más parecida a la SLP. La SLE en 4 años calculada para el campo en estudio es de un 66,7% (dato no expuesto en los resultados), valor que conduciría a pensar que la sobrevida de nuestros pacientes es menor a la esperada. Sin embargo, hay que destacar que no es el 100% de la población la que posee un ben pronóstico, sino tan sólo el 53,8%, teniendo el otro 46,2% mal índice de pronóstico, y por tanto, una SLP esperada en un 53%. De esta forma, al multiplicar la expectativa de sobrevida según el porcentaje de pacientes de cada categoría, se obtiene una SLP aproximada de 71,3%, estando así los resultados del presente estudio por debajo de lo esperado según la escala R-IPI.

Como se mencionó con anterioridad, el registro de algunas fichas clínicas estudiadas finalizaba abruptamente, sin dar señales del estado de salud de los pacientes después de la fecha del último control. Por este motivo, al elaborar las curvas de sobrevida, según el método de Kaplan-Meier, estos pacientes deben considerarse como perdidos. Esto se ve claramente reflejado en los resultados expuestos en la tabla 13, los que poseen un altísimo índice de confianza, convirtiendo los resultados obtenidos sólo en una aproximación de la realidad, carente de valor estadístico.

No obstante en la tabla 16 se exhibe la diferencia de los valores calculados para la SG y SLE en comparación con cuatro de los estudios clínicos ya mencionados; adicionando la investigación de la British Columbia Cancer Agency (BCCA).

Tabla 17: Comparación de la Sobrevida				
ESTUDIOS	n° de pacientes	% SG	% SLE	Años*
HNAN	24	78,4	57,2	5
GELA	202	58,0	47,0	5
MinT	413	90,1	75,4	6
BC Cancer Agency	152	78,0	69,0	5
Li y col., 2007	82	74,1		5

*Años= número de años transcurridos utilizados para el cálculo de SG y SLE. HNAN: Presente estudio; GELA: Estudio LNH 98.5 (Feugier y col, 2005); MinT: Estudio MinT (Pfreundschuh, 2011); BC Cancer Agency: Estudio del British Columbia Cancer Agency (Sehny col, 2005).

El estudio realizado por la British Columbia Cancer Agency (BCCA) (Sehny col, 2005) incluye a 152 pacientes de Canadá, mayores de 15 años, de todos los niveles de riesgos de la enfermedad, los que recibieron quimioterapia tipo CHOP con Rituximab.

Al realizar esta comparación, de igual forma a lo observado en las tablas 15 y 16, vemos nuevamente que el cálculo de la sobrevida registrada por los diferentes trabajos difieren notablemente entre sí, calculándose un promedio de SG de un 75,7% \pm 11,6.

Así, en esta tabla comparativa se puede observar nuevamente una fuerte relación entre el nivel de riesgo de los pacientes en estudio y la sobrevida alcanzada. Aquellos ensayos cuya población más se parece a nuestro trabajo, como son los realizados por el BCCA, y por Li y col., muestran resultados similares, con una SG promedio de 76,8% \pm 2,4. Asimismo, las dos investigaciones que incluyeron la población de mayor riesgo reflejan también el menor porcentaje de sobrevida; mientras que el estudio MinT por su parte, expone de forma concordante, la sobrevida más favorable de todos los trabajos presentados. Por otro lado, los resultados obtenidos respecto a la SLE poseen una mayor fluctuación entre sí, no obstante, se mantiene la relación ya explicada, en que las poblaciones de mayor riesgo poseen una menor expectativa de SLE que las de menor compromiso. De esta forma es posible afirmar, nuevamente, que el nivel de riesgo del LNH DCBG podría estar directamente relacionado con los años de vida esperados. Es necesario destacar que los resultados de 4 de los 5 estudios exhibidos en la tabla (incluyendo los resultados del HNAN) fueron calculados a 5 años de vida, siendo así sus resultados completamente comparables. A pesar de que los resultados expuestos por el estudio MinT fueron cálculos a 6 años de vida, estos aún son concordantes con lo recién discutido, ya que cabe esperar que si a los 6 años de seguimiento la sobrevida de los pacientes es alta, a los 5 años sólo puede ser mayor. Por otro lado, el estudio del US Intergroup no fue añadido en la reciente tabla, dado que el cálculo de la sobrevida se realizó a los 3 años de seguimiento, no siendo posible su comparación.

En la tabla 14 se separó la población total en 3 sub-grupos, presentando para cada una de ellas tanto la respuesta a la terapia, como la sobrevida. En ella se puede advertir claramente que la remisión completa y la sobrevida, tanto global como libre de enfermedad, tienden a ser menor en aquellos subgrupos de mayor riesgo, mientras que el fracaso al tratamiento tiende a ser mayor. De esta forma es posible ratificar lo anteriormente planteado respecto a que mayor edad, estadio, o nivel de riesgo R-IPI, la respuesta al tratamiento con R-CHOP será más desfavorable y la esperanza de vida

será menor. Cabe señalar que el tamaño de la población en estudio no permite realizar la prueba Chi Cuadrada, ya que algunas de las muestras a analizar poseen un valor inferior a 5, y por lo tanto los valores de p calculados para estas muestras serían muy superiores a 0,05. Esto significa que no es posible saber si las diferencias entre las frecuencias de la respuesta a la terapia son estadísticamente significativas o no, quedando la posibilidad de que estas se deban sólo al azar.

La tabla número 18 muestra una comparación de los resultados recién discutidos con los obtenidos por los demás estudios expuestos. Respecto a la remisión completa experimentada por los pacientes tanto del presente estudio, como los del trabajo realizado por Li y col., es en ambos casos directamente proporcional al nivel de riesgo; es decir, existe un mayor porcentaje de respuesta completa en aquellos subgrupos compuestos por sujetos más jóvenes o con menor índice R-IPI. Asimismo, al comparar la SG experimentada por los pacientes del HNAN con la SG que registraron en el estudio realizado por el BCCA, es posible notar que los individuos de menor rango etario presentaron también una mejor sobrevida.

Tabla 18: Comparación de la Respuesta según sub-grupos				
CARACTERÍSTICAS	HNAN	Li y col, 2007	HNAN	CB Cancer Agency
Edad	RC	RC	SG	SG
Edad < 60 años	90,0	73,9	90,0	85,0
Edad ≥ 60 años	78,6	53,8	75,0	73,0
R-IPI				
R-IPI < 2	88,9	81,1		
R-IPI ≥ 2	80,0	51,7		

HNAN: Presente estudio; BC Cancer Agency: Estudio del British Columbia Cancer Agency (Sehn y col, 2005)

Para finalizar es posible decir que los resultados mostrados por los pacientes tratados en el HNAN, en lo que respecta tanto a la toxicidad a la terapia, respuesta a la quimioterapia y sobrevida post tratamiento, mostraron siempre la misma tendencia. Los pacientes de mayor edad y más alto riesgo R-IPI tienden a tener peores resultados, que aquellos de menor índice de riesgo y edad. Sin embargo, la quimioterapia R-CHOP demostró ser beneficiosa en la mayoría de los pacientes tratados, sin importar las probabilidades de mejoría al comienzo del tratamiento.

Por otro lado, cabe señalar que, a pesar de que no es posible calcular el valor estadístico de los resultados de los pacientes tratados en el HNAN, podemos observar que otros estudios clínicos con más sujetos en estudios, y por lo tanto, de mayor peso estadístico, poseen registros similares a los nuestros. Esto permite corroborar las conclusiones extraídas a partir de los resultados obtenidos en el presente trabajo.

Del mismo modo, a partir de lo recién expuesto, es posible decir que la efectividad y la incidencia de efectos adversos de la quimioterapia de primera línea R-CHOP en pacientes con Linfoma B Difuso de Célula Grande tratados en el Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar es comparable a otros estudios clínicos internacionales, aceptándose la hipótesis planeada.

7.- CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes con LNH DCBG tratados en el HNAN (83,3%) lograron una respuesta completa al finalizar el último ciclo de tratamiento con R-CHOP, siendo así la efectividad observada en nuestra nación, equivalente a la obtenida en los demás países.
2. La manifestación de efectos adversos a la medicación R-CHOP fueron similares a los descritos por otras investigaciones; sin presentarse además ninguna reacción letal y siendo la toxicidad hematológica de mayor incidencia la neutropenia febril (26,9%).
3. La sobrevida global y libre de enfermedad observadas en el presente estudio son similares a los demás trabajos, y demuestran con mayor certeza una relación entre, la edad de los pacientes y nivel de riesgo del LNH, y la esperanza de vida.
4. Se observó que a mayor edad e índice de riesgo del paciente tratado, existe una tendencia a mostrar una menor respuesta al tratamiento y una mayor tasa de efectos adversos.

8.-REFERENCIAS

Beard, S., Wall, L., Gaffney, L., Sampson, F. 2004. Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Economics of High-Dose Therapy. *Pharmacoeconomics*; 22(4): 207-224

Cancer Therapy Evaluation Program: DCTD, NCI, NIH, DHHS (1999) Common Toxicity Criteria, Version 2.0.

Carbone, P., Kaplan, H., Musshoff K., Smithers, D., Tubiana, M. (1971) Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. ; 31(11):1860-1.

Cheson, B., Pfistner, B., Juweid, M., Gascoyne, R., Specht, L., Horning, S., Coiffier, B., Fisher, R., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S., Stroobants, S., Lister, T., Hoppe, R., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J., Connors, J., Federico, M., and Diehl, V. (2007) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*; 25:579-586.

Coiffier, B., Lepage, E., Biere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., van den Neste, E., Salles, G., Gualard, P., Reyes, F., Gisselbrecht, C. 2002. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*; 346: 235-242.

Coiffier, B., Thieblemont C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I., Castaigne, S., Lefort, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule, D., Ferme, C., Tilly, H. 2010. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte Blood; 116(12): 2040-2045

Eccles, M., Freemantle, N., and Mason, J 2001. Using systematic reviews in clinical guideline development," in *Systematic Reviews in Health Care: Meta Analysis in Context*, 2nd edn, Egger M, Smith GD, & Altman D, eds., BMJ Publishing Group, Chatam, pp. 400-409

ECOG. 1955. Eastern Cooperative Oncology Group. <http://ecog.dfci.harvard.edu> (página visitada el 19 de Agosto del 2013)

Fang, C., Xu, W., Li, J. 2010. A systematic review and meta-analysis of rituximab-based immunochemotherapy for subtypes of diffuse large B cell lymphoma. *Annals of Hematology*; 89(11): 1107-1113

Feugier, P., Van Hoof, A., Sebban, C., Solal-Celigny, P., Bouabdallah, R., Fermé, C., Christian, B., Lepage, E., Tilly, H., Morschhauser, F., Morschhauser, P., Gaulard, P., Salles, G., Bosly, A., Gisselbrecht, C., Reyes, F., Coiffier, B. 2005. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Grouped'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J ClinOncolog* 23(18): 4117-4126

Fisher, R., Gaynor, E., Dahlberg, S., Oken, M., Grogan, T., Mize, E., Glick, J., Coltman, C., Miller, T. 1993. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*; 328: 1002-1006.

Field, M. and Lohr, K. 1992. *Guideline for Clinical Practice: from development to use*, National Academy Press, Washington DC.

GETH. 2007. Grupo español de trasplante hematopoyético. www.geth.es (página visitada el 5 de octubre del 2012)

Grande, C. 2011. Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B. Cuaderno de Hematología. Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Madrid.

Globocan.2002. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.

Habermann, T., Weller, E., Morrison, V., Gascoyne, R., Cassileth, P., Cohn, J., Dakhil, S., Woda, B., Fisher, R., Peterson, P., Horning, S. 2006. Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone or With Maintenance Rituximab in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J ClinOncol*; 24 (19): 3121-27

Khosravi ,P. y Pérez, G. 2006. Linfoma B difuso de células grandes. *MedClin*; 127(1):17-21

Laboratorio Clínico Echandi. 2013. <http://www.labechandi.com> (página visitada el 19 de Agosto del 13)

Li, J., Wang, L., Shen, Y., Xia, Z., Chen, Y., Chen, Q., Chen, Y., Zeng, X., You, J., Qian, Y., Shen, Z. 2007. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Chinese patients. *Ann Hematol*; 86:639–645

Li, X., Liu, Z., Cao, J., Hong, X., Wang, J., Chen, F., Wang, C., Zou, S., Li, J., Shen, Z. 2012. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in China: a 10-year retrospective follow-up analysis of 437 cases from Shanghai Lymphoma Research Group. *Ann Hematol* 91:837–845

Lister, T., Crowther, D., Sutcliffe, S., Glatstein, E., Canellos, G., Young, R., Rosenberg, S., Coltman, C., Tubiana, M. (1989) Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.*;7(11):1630-6.

MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Guía Clínica Linfoma en personas de 15 años y más. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.

NCI. 2013. TheNationalCancerInstitutewebsite. www.cancer.gov (página visitada El 10 de abril del 2013)

Oken, M., Creech, R., Tormey, D., Horton, J., Davis, T., McFadden, E., Carbone, P. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J ClinOncol*.5(6):649-55.

Pfreundschuh, M., Kuhnt, E., Trümper, L., Österborg, A., Trneny, M., Shepherd, L., Gill, D., Walewski, J., Pettengell, R., Jaeger, U., Zinzani, P., Shpilberg, O., Kvaloy, S., Brown, P., Stahel, R., Milpied, N., López, A., Poeschel, V., Grass, S., Loeffler, M., Murawski, N. 2011. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomized study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 12: 1013–22

Pfreundschuh, M., Trümper, L., Österborg, A., Pettengell, R., Trneny, M., Imrie, K., Ma, D., Gill, D., Walewski, J., Zinzani, P., Stahel, R., Kvaloy, S., Shpilberg, O., Jaeger, U., Hansen, M., Lehtinen, T., López, A., Corrado, C., Scheliga, A., Milpied, N., Mendila, M., Rashford, M., Kuhnt, E., Loeffl, M. 2006. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *LancetOncol*; 7: 379–91

Ramírez, P., Ocqueteau, M., Álvarez, M., Bertín, P., Lira, P., Bustos, M., Besa, P. 2006. Resultados a largo plazo del tratamiento con quimioterapia y radioterapia en linfoma no Hodgkin localizado, de grados intermedio y alto. *RevMéd Chile*; 134: 1409-1416

Sehn, L., Berry, B., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K., Hoskins, P., Klasa, R., Savage, K., Shenkier, T., Sutherland, J., Gascoyne, R., Connors, J. 2007. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*;109(5):1857-61.

Sehn, L., Donaldson, J., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K., Klasa, R., MacPherson, N., O'Reilly, S., Spinelli, J., Sutherland, J., Wilson, K., Gascoyne, R., Connors, J. 2005. Introduction of Combined CHOP Plus Rituximab Therapy Dramatically Improved Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 23(22): 5027-5033

Strehl, J., Mey U, Glasmacher, A., Djulbegovic, B., Mayr, C., Gorschluter, M. 2003. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica*; 88:1304-1315.

Swerdlow, S., Campo, E., Harris, N., Jaffe, E., Pileri, S., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J. 2008. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon, France: IARC Press

The AGREE Collaboration. 2001. EVALUACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:Osteba

Tirado, L. y Mohar, A. 2007. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Cancerología*. 2: 109-120

Van Oers, M., Klasa, R., Marcus, R., Wolf, M., Kimby, E., Gascoyne, R., Jack, A., Van'tVeer, M., Vranovsky, A., Holte, H., van Glabbeke, M., Teodorovic, I., Rozewicz, C., Hagenbeek, A. 2006. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*; 108:3295-301.

VassarStats.©Richard Lowry 1998-2013. Website for Statistical Computation.
<http://www.vassarstats.net> (visitado el 30/04/2013).

Wilson, W., Gutierrez, M., O'Connor, P., Frankel, S., Jaffe, E., Chabner, B.A. & Grossbard, M.L. 2002. The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R. *Seminars in Oncology*, 29 (Suppl. 2), 41-47.

9.- ANEXOS

9.1.- RESOLUCIÓN COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL NAVAL ALMTE. NEF

Armada de Chile
Hospital Naval Almirante Nef
Comité de Ética

RESOLUCIÓN Nº P06/13

En Viña del Mar, con fecha 13 de Marzo de 2013.

Vistos y considerados los antecedentes del Proyecto de Investigación "Evaluación de la efectividad de la quimioterapia de primera línea R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes en Chile"

Autor: Marichen Witt Vallverdu.

Director de Tesis: Dra. Carla Salvo Porras.

Co-Director: QF. Guillermo González Martín.

Presentado para su evaluación al Comité de Ética del Hospital Naval Almirante Nef con fecha 13 de Marzo de 2013.

Se resuelve **APROBADO** para la realización en el Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar.

Miembros del Comité de Ética:

- | | |
|--------------------------------|------------|
| • Dra. Isabel Briceño | Presidente |
| • Dr. Alberto Rojas | Integrante |
| • Dr. Carlos Echeverría | Integrante |
| • Dra. Tatiana Lomakin | Integrante |
| • Sra. Milka Galleguillos | Integrante |
| • E.U. Sra. María José Vilches | Integrante |
| • Ps. Ximena Gómez | Integrante |


Dra. Isabel Briceño L.
Presidente Comité de Ética
Hospital Naval Almirante Nef



C.c.: Marichen Witt Vallverdu.
Archivo Comité de Ética.

9.2.-PROTOTIPO DOCUMENTO CONSENTIMIENTO INFORMADO



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE INFORMACIÓN CONTENIDA EN FICHA CLINICA DE PACIENTES TRATADOS CON R-CHOP

Estimado,

Mi nombre es Marichen Witt Vallverdú interna de la carrera Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, que con el fin de obtener el título profesional, estoy realizando un estudio sobre la efectividad del tratamiento R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes en el Hospital Naval Almirante Nef.

El objetivo de este proyecto es que, a través de los resultados obtenidos de la investigación, se logre mejorar la noción que actualmente se tiene sobre la respuesta a la quimioterapia R-CHOP en nuestro país. De esta manera solicito su consentimiento para tener acceso a la información contenida en su ficha clínica. La información obtenida a través de este estudio será mantenida bajo estricta confidencialidad, no se hará uso de los datos personales, y todos los datos extraídos y publicados se mantendrán en anonimato.

Su participación en este estudio es voluntaria; y usted tiene derecho a retirar el consentimiento para la participación en cualquier momento. El estudio no conlleva ningún riesgo ni recibe ningún beneficio. Preguntas o dudas sobre este estudio, o sobre sus derechos como participante, pueden ser dirigidas al correo institucional del interno/investigador marichen.wittv@alumnos.uv.cl, o puede realizarlas directamente a la directora de investigación, Dra. Carla Salvo.

Desde ya se agradece su participación.

Marichen Witt Vallverdú
Interno de Química y Farmacia
Universidad de Valparaíso



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE INFORMACIÓN CONTENIDA EN FICHA CLINICA DE PACIENTES TRATADOS CON R-CHOP

Don/Doña Nombre:Apellidos.....
deaños, Rut N°

Don/Doña Nombre:Apellidos.....
de años, en calidad de
(Representante Legal, familiar o cuidador responsable)

DECLARO

Que la interna de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, Srta. Marichen Witt, y/o la directora de la investigación, Dra. Carla Salvo, me han otorgado información suficiente sobre el estudio titulado “Evaluación de la efectividad de la quimioterapia de primera línea R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes”; para lo cual sus autoras han solicitado mi participación. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera.

Por ello manifiesto que estoy complacido con la información recibida y que comprendo el alcance del estudio; y en tales condiciones:

CONSIENTO voluntariamente participar en el estudio realizado por Marichen Witt sobre la eficacia y efectos adversos de la quimioterapia R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes.

En Viña del Mar, de del 2013

Firma Interno

Firma Director de Investigación.....

Firma Paciente.....RUN.....

Firma Representante Legal.....



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE INFORMACIÓN CONTENIDA EN FICHA CLINICA DE PACIENTES TRATADOS CON R-CHOP

Don/Doña Nombre:Apellidos.....
deaños, Rut N°

Don/Doña Nombre:Apellidos.....
de años, en calidad de

(Representante Legal, familiar o cuidador responsable)

DECLARO

Que la interna de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, Srta. Marichen Witt, y/o la directora de la investigación, Dra. Carla Salvo, me han otorgado información suficiente sobre el estudio titulado “Evaluación de la efectividad de la quimioterapia de primera línea R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes”; para lo cual sus autoras han solicitado mi participación. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera.

Por ello manifiesto que estoy complacido con la información recibida y que comprendo el alcance del estudio; y en tales condiciones:

RECHAZO participar en el estudio realizado por Marichen Witt sobre la eficacia y efectos adversos de la quimioterapia R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes.

En Viña del Mar, de del 2013

Firma Interno

Firma Director de Investigación.....

Firma Paciente.....RUN.....

Firma Representante Legal.....



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE INFORMACIÓN CONTENIDA EN FICHA CLINICA DE PACIENTES TRATADOS CON R-CHOP

Don/Doña Nombre:Apellidos.....
deaños, Rut N°

Don/Doña Nombre:Apellidos.....
de años, en calidad de

(Representante Legal, familiar o cuidador responsable)

DECLARO

Que la interna de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, Srta. Marichen Witt, y/o la directora de la investigación, Dra. Carla Salvo, me han otorgado información suficiente sobre el estudio titulado “Evaluación de la efectividad de la quimioterapia de primera línea R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes”; para lo cual sus autoras han solicitado mi participación. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera.

Por ello manifiesto que estoy complacido con la información recibida y que comprendo el alcance del estudio; y en tales condiciones:

REVOCACION de consentimiento para participar en el estudio realizado por Marichen Witt sobre la eficacia y efectos adversos de la quimioterapia R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes.

En Viña del Mar, de del 2013

Firma Interno

Firma Director de Investigación.....

Firma Paciente.....RUN.....

Firma Representante Legal.....

9.3.- AUTORIZACIÓN SUB-DIRECCIÓN CLÍNICA HOSPITAL NAVAL ALMTE. NEF

D.H.N."A.N". ORD. N° 11000/002

Viña del Mar, 20 MAR. 2013

Ref.: Solicitud autorización

Srta. Marichen Witt Vallverdu
Alumna de la Carrera
Química y Farmacia
Universidad de Valparaíso
Presente

De mi consideración:

En relación a su solicitud y de acuerdo a lo planteado por el Comité de Ética de nuestro Hospital, se autoriza por excepción a la alumna de la Carrera de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, Srta. Marichen Witt Vallverdu, el acceso a la ficha clínica, acción que podrá efectuar a través de un docente de este Hospital quien deberá solicitar directamente al Jefe del Some dicha documentación por el tiempo que dure el Proyecto de Investigación.

No obstante, de acuerdo a las limitaciones legales aprobadas por el Ministerio de Salud, cabe señalar que se pondrá término a esta autorización una vez terminado el proceso de revisión y publicado el reglamento por la Dirección de Sanidad de la Armada.

Sin otro particular, saluda atentamente a Ud.,

POR ORDEN DEL SR. DIRECTOR



CARLOS AUGUSTO RIVERA PRAT
CAPITÁN DE NAVIO SN
SUBDIRECTOR CLÍNICO

DISTRIBUCION:

- 1.- Srta. M.Witt V.
- 2.- Jefe Some
- 3.- Archivo SDC