

Metaanálisis impacto en la sobrevida del linfoma de células grandes B con rituximab como fármaco coadyuvante en el protocolo farmacológico CHOP

DOI: 10.46981/sfjhv2n1-005

Received in: November 1st, 2020

Accepted in: December 30th, 2020

María Fernanda Espinoza Figueroa

Médico general egresada de la Universidad de Durango Campus Chihuahua,
Dirección: Av. La Cantera #9501-5, Ejido La Haciendita, Chihuahua, Chih.
Correo electrónico: espinozaf.mafer@gmail.com

Dr. Carlos Chávez Trillo

Especialidad en hematología egresado de Universidad Nacional Autónoma de México, actualmente en
calle Antonio Rosales 33000, Obrera, Chihuahua, Chih.
E-mail: chaveztrillo@gmail.com

Mariza Domínguez García

Médico general egresada de la Universidad de Durango Campus Chihuahua,
Dirección: Av. La Cantera #9501-5, Ejido La Haciendita, Chihuahua, Chih.
Correo electrónico: mariza16170@hotmail.com

Ghizzelth Priscila Durón Rodríguez

Médico general egresada de la Universidad de Durango Campus Chihuahua,
Dirección: Av. La Cantera #9501-5, Ejido La Haciendita, Chihuahua, Chih.
Correo electrónico: priz74@hotmail.com

Elsa Britsel Bojórquez Chaparro

Médico general egresada de la Universidad de Durango Campus Chihuahua,
Dirección: Av. La Cantera #9501-5, Ejido La Haciendita, Chihuahua, Chih.
Correo electrónico: britsel_22_05@hotmail.com

Rubén Rentería Armendáriz

Médico general egresado de la Universidad de Durango Campus Chihuahua,
Dirección: Av. La Cantera #9501-5, Ejido La Haciendita, Chihuahua, Chih.
Correo electrónico: ruben.renteria2104@hotmail.com

Dra. María Elena Martínez Tapia

Especialidad en epidemiología egresada de Universidad Nacional Autónoma de México, actualmente
en la Jurisdicción Sanitaria
Dirección: No. 1 Av. Benito Juárez, zona centro, Chihuahua, Chih.
Correo electrónico: maelmata@hotmail.com

RESUMEN

Antecedentes: El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es un linfoma no hodgkiniano de fenotipo B y gran agresividad. Es una enfermedad propia de los ancianos, con un promedio de edad de 70 años y con un predominio en hombres. Es una neoplasia potencialmente curable, el esquema CHOP-21 (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona) permite una sobrevida del 40-50%. Diversos estudios han demostrado un incremento en la sobrevida con el uso de Rituximab como coadyuvante.

Objetivos: Determinar la sobrevida de pacientes con linfoma de células grandes B con el uso de rituximab como fármaco coadyuvante en el esquema CHOP.

Material y Métodos: Se realizó una revisión sistemática de rituximab como coadyuvante con CHOP, se identificaron ensayos clínicos aleatorizados, publicados entre 2013 y 2016, se utilizaron palabras claves y operadores booleanos para búsqueda y recuperación en bases de datos: The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Medline, Clinicalkey. Seis evaluadores validaron y seleccionaron los ensayos. Se realizó un meta-análisis en EPIDAT utilizando Hazard Ratio (HR).

Resultados: Los estudios contribuyeron 2537 casos de LBDCG. No hubo heterogeneidad en el HR. La sobrevida global a dos años fue del 93%, en el estadio Ann Arbor 1 de 51%, el estadio 2 del 94%, estadio 3 de 70% y en estadio 4 de 76%.

Conclusiones: Los resultados sugieren que el uso de rituximab como fármaco coadyuvante el protocolo farmacológico CHOP incrementa la sobrevida de los pacientes con linfoma de células grandes B. Siendo esta mayor cuando el tratamiento se utiliza en estadios Ann Arbor 2.

Palabras clave: fármaco, tratamiento, linfoma de células grandes b, rituximab, CHOP, eficaz

1 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Existen datos relevantes en investigaciones previas, donde se abarca la problemática del tratamiento de LBDCG, con el esquema CHOP solo consigue la recuperación total en un 40-50% de los casos. (Fisher RI, Shah P. Current trends in large cell lymphoma. *Leukemia*. 2003; 17:1948-60.). Sin contar las desfavorables estadísticas que determinan el pronóstico de nuestros pacientes dependiendo del estadio en el que se encuentre este; por lo general el esquema CHOP se puede ofrecer a todos los pacientes, en cualquier estadio (IA-IVB), quimioterapia sola, administrando entre 6 y 8 ciclos, con posibilidad de irradiación de toda la masa voluminosa (masa mediastínica mayor de un tercio de diámetro en la radiografía de tórax o conglomerado adenopático mayor de 7-10 cm de diámetro transversal mayor) o área extraganglionar susceptible de irradiación con radioterapia de campo afectado (RCA) de 36 Gy, con resoluciones considerablemente buenas sin embargo para el resto de los estadios (I-II A/B de mal pronóstico; IPI > 1; III-IV). Se debe ofrecer al paciente quimioterapia sola con 6- 8 ciclos, con posibilidad de irradiación de toda masa voluminosa y de las áreas extraganglionares con RCA de 36 Gy. Al conocer la problemática que se vive actualmente, esta investigación se enfoca en conocer cuál es el fármaco coadyuvante eficaz en tratamiento de este padecimiento y así poder determinar cuál será de mayor utilidad en la práctica médica actual.

2 OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida de pacientes con linfoma de células grandes B con el uso de rituximab como fármaco coadyuvante en el esquema CHOP.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Inferir los efectos secundarios y la incidencia de los fármacos coadyuvantes en el protocolo farmacológico R- CHOP para el tratamiento de dichos pacientes.
- Individualizar efectos primarios y secundarios del rituximab como fármaco coadyuvante en el protocolo farmacológico CHOP en pacientes con linfoma de células grandes B y con ello establecer costo beneficio de dichos fármacos.
- Inferir en que estadio de Ann Arbor la implementación protocolo R- CHOP es más eficaz cuando se habla de sobrevida.

3 MARCO TEÓRICO

El linfoma difuso de células grandes B (LBDCG) es un linfoma no hodgkiniano (LNH) de fenotipo B y gran agresividad. Representa el 80% de los linfomas agresivos y el 30-35% de todos los LNH en el adulto. (Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol.* 1999; 111:S8-S12.)

Es el linfoma más frecuente en la edad adulta, seguido del linfoma folicular. Es una enfermedad propia de los ancianos, con una edad mediana en el momento del diagnóstico de 70 años y con un predominio en el sexo masculino. Se trata de una neoplasia potencialmente curable, aunque con el esquema CHOP-21 (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona, cada 21 días) sólo se consigue una tasa de curación del 40- 50%. (Fisher RI, Shah P. Current trends in large cell lymphoma. *Leukemia.* 2003; 17:194860.)

Un tercio de los pacientes se presentan en estadios localizados (I-II), en forma de una masa ganglionar o extraganglionar con crecimiento rápido, acompañada o no de síntomas B. El 66% restante se presenta en estadios diseminados (III-IV). Hasta un 40% de los casos tiene afectación extraganglionar, principalmente del tubo digestivo (estómago, región ileocecal), anillo de Waldeyer, piel, pulmones, testículos, riñones, huesos, timo y tiroides. (Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.)

La etiología del LBDCG es desconocida, pero se sabe que la inmunodepresión es un factor de riesgo, sobre todo en los pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (los LNH de alto grado son categoría C del sida). En los casos asociados al VIH, las células neoplásicas

suelen expresar el virus de Epstein-Barr. (Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. Am J Clin Pathol. 1999; 111:S8-S12.)

Los LBDCG se clasifican en 2 grandes grupos: a) primarios, que son los que aparecen de nuevo y b) secundarios, que proceden de la transformación de un linfoma de bajo grado de malignidad – leucemia linfática crónica de fenotipo B, linfoma folicular, linfoma de zona marginal ganglionar o extraganglionar (MALT), linfoma de zona marginal esplénico y linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico) o de la conversión de un linfoma T angioinmunoblástico. (Fisher RI, Shah P. Current trends in large cell lymphoma. Leukemia. 2003; 17:1948-60.)

El LBDCG se caracteriza por el borramiento parcial o total de la arquitectura normal del ganglio o área extraganglionar debido a una infiltración difusa de células neoplásicas de estirpe linfoide de gran talla (células grandes transformadas) y de distinta morfología: centroblásticas, inmunoblásticas y/o anaplásicas. La variante más frecuente es la centroblástica.

El pronóstico de los LBDCG viene determinado por el Índice Pronóstico Internacional (IPI), que incluye 5 parámetros clínicos de fácil determinación. Según el número de factores de riesgo existentes (0-5), se clasifica a los pacientes en 4 grupos de riesgo: bajo (0 y 1), bajo-intermedio (2), alto-intermedio (3) y alto (4 y 5). Sin embargo, es más correcto emplear el IPI ajustado a la edad, en el que desaparecen los factores de riesgo edad y número de afectaciones extraganglionares, de manera que puede haber de 0 a 3 factores (riesgo bajo: 0 y 1; riesgo alto: 2 y 3). (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993; 329:987-94.)

El tratamiento de LBDCG, con el esquema CHOP-21 sólo se consigue la curación en un 40-50% de los casos. (Fisher RI, Shah P. Current trends in large cell lymphoma. Leukemia. 2003; 17:1948-60.)

Como norma general se puede ofrecer a todos los pacientes, y en cualquier estadio (IAIVB), quimioterapia sola, administrando entre 6 y 8 ciclos, con posibilidad de irradiación de toda la masa voluminosa (masa mediastínica mayor de un tercio de diámetro en la radiografía de tórax o conglomerado adenopático mayor de 7-10 cm de diámetro transversal mayor) o área extraganglionar susceptible de irradiación con radioterapia de campo afectado (RCA) de 36 Gy.

Existen 2 posibilidades terapéuticas según el estadio de la enfermedad:

1. Estadios localizados I-II A/B de buen pronóstico (sin masa voluminosa y cifra normal de lactato deshidrogenasa). Se debe entender por «buen pronóstico» los casos de bajo riesgo (IPI de 0 o 1). En estos casos se puede intentar administrar quimioterapia abreviada de 3 o 4 ciclos, seguida de RCA o bien 6-8 ciclos de quimioterapia sola con un esquema adecuado, sin radioterapia de consolidación.

2. Resto de los estadios (I-II A/B de mal pronóstico; IPI > 1; III-IV). Se debe ofrecer al paciente quimioterapia sola con 6 - 8 ciclos, con posibilidad de irradiación de toda masa voluminosa y de las áreas extraganglionares con RCA de 36 Gy.

Clásicamente se ha considerado de referencia el esquema CHOP-21, que ha demostrado ser superior a otros esquemas de poli quimioterapia más agresivos en un ensayo aleatorizado de fase III³⁰. La nueva combinación del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab con el esquema CHOP (RCHOP) ha demostrado un beneficio clínico tanto en estudios de fase II^{31,32} como en ensayos clínicos de fase III³³, con un aumento de la SLE, de la tasa de respuesta y de la SG (Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1998; 339:21-6.)

4 ANTECEDENTES

En 1973, Gottlieb y colaboradores publicaron los primeros resultados en pacientes con linfomas tratados quimioterapia combinada tipo CHOP (ciclosfosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). Este régimen sigue siendo en la actualidad el tratamiento quimioterápico estándar en la mayoría de los linfomas no Hodgkin.

Con este esquema se logra una supervivencia global según el IPI de 73 %, 51 %, 43 % y 26 %, para cada grupo pronóstico (riesgo bajo, bajo-intermedio, intermedio-alto y alto) respectivamente. Demostró beneficios en LLC en pacientes frágiles como primera línea. Existen muchos medicamentos de quimioterapia que son útiles para tratar a los pacientes de linfoma. A menudo se combinan varios medicamentos. El número de medicamentos, sus dosis y la duración del tratamiento depende del tipo y la etapa del linfoma. El esquema CHOP pretende mejorar su efectividad añadiendo un anticuerpo monoclonal ya que su esquema normal no logra entrar a SNC y se necesita tratar el linfoma en los tejidos que rodean el cerebro, la médula espinal y en el líquido cefalorraquídeo, así mismo se ha demostrado que la adición de un fármaco anti CD20 incrementa de manera significativa los índices de respuesta al tratamiento.

En 1863 Virchow usó el término linfosarcoma para describir un grupo de neoplasias linfoides de curso fatal que ocurría en ausencia de leucemia, 1902 Dorothy Reed señaló la separación histológica entre la Enfermedad de Hodgkin y las “verdaderas” neoplasias de los tejidos inmunes, a las que continuó denominando linfosarcoma, 1941 Gall describe la excelente respuesta a la radioterapia de los linfomas foliculares, a diferencia de otros linfosarcomas, 1955 Galton introduce el clorambucilo en el tratamiento de los linfomas. Su uso en los linfomas indolentes ha demostrado su utilidad hasta nuestros días, 1991 Wotherspoon e Isaacson describen la asociación etiológica entre el linfoma MALT gástrico y la

infección por *Helicobacter pylori*, 1994 se publica la clasificación unificada europea/americana (REAL). En ella se separan entidades clínicopatológicas únicas basándose en su perfil clínico, histológico, inmunohistoquímico y biológico. Será el germen de la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud y permitirá unificar la información y avanzar más rápidamente en la mejora de la terapia. La última clasificación de la OMS incluye más de 50 entidades clínico-biológicas diferentes.

5 METODOLOGÍA

Se realizaron 6 búsquedas sistemática de ensayos clínicos aleatorizados simple o doble ciego, metaanálisis o revisiones sistemáticas publicados en una temporalidad del 2013 al 2016 por autores distintos, dichas publicaciones fueron recuperadas de las siguientes bases de datos: The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Medline, clinicalkey actas de congresos, la búsqueda concluyo el 14 de marzo de 2016. 6 evaluadores esquematizaron y seleccionaron de forma independiente la calidad de los ensayos y extrajeron los datos.

Los términos de búsqueda incluyeron: “drug therapy”, “Pharmacotherapy”, “adjuvants pharmaceutic” “Combined therapy pharmacologically”, “polypharmacotherapy,” “diffuse large B cell”, “lymphom”” NHL”, “Lymphoma Dlbcl”, “DLBCL”, “non-Hodgkin lymphoma”. Los algoritmos de búsqueda se localizan en el anexo 1.

Se analizaron las referencias de los ensayos incluidos y las evaluaciones identificados para estudios adicionales. Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorios, metaanálisis o revisiones sistemáticas que compararon la terapia de mantenimiento con CHOP y la terapia de rescate CHOP más rituximab como fármaco coadyuvante con la observación en pacientes de diagnóstico histológico LBDCG, independientemente del estado de publicación, y el lenguaje.

6 CRITERIOS DE ELEGIBILIDADE

Ensayos clínicos aleatorizados simple o doble ciego, metaanálisis o revisiones sistemáticas publicados en una temporalidad del 2013 al 2016; que toquen la problemática del limitación del protocolo CHOP en pacientes con linfoma de células grandes B Incluso enunciada como: linfoma no Hodgkin, LBDCG en población adulta comparando este protocolo farmacológico consigo mismo más la implementación del rituximab como coadyuvante o terapéutica por su disponibilidad en México y que enuncien de igual manera efectos secundarios de dicho fármaco coadyuvante en una medición a 2 años .

7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

ensayos clínicos sin ciegos o fatalidad evidente de error, metaanálisis o revisiones sistemáticas publicados en una temporalidad más arcaica que el año 2013; que no toque la problemática de la limitación del protocolo CHOP en pacientes con Linfoma de Células Grandes B; en población pediátrica y /o adolescente; o bien que presenten comorbilidades cuyo tratamientos comparativos no sean el protocolo CHOP consigo mismo más la implementación del rituximab como fármaco coadyuvante o terapia disponible en México y no mencionen efectos secundarios de dicho fármaco o bien que las mediciones de los actos sean menores o mayores a una temporalidad de 2 años.

8 MEDIAS DE RESULTADOS

El resultado primario fue determinar la eficacia del rituximab como fármaco coadyuvante en el protocolo CHOP en el tratamiento de pacientes con linfoma de células grandes B es decir del esquema farmacológico R-CHOP; mediante de la supervivencia Global (SG) a 2 años, supervivencia global por estadios Ann Arbor durante 2 años, eventos adversos, y a través de las mediciones Hazard ratio y valor de p.

9 SÍNTESIS DE LOS DATOS

Los estudios se agruparon sobre la base de la estrategia (mantenimiento libre de progresiones, sobrevida por estadios Ann Arbor y efectos adversos) y se analizaron por separado. Además, se compararon el efecto combinado de las dos estrategias derivado de los 6 análisis sistemáticos. De los cuales se tomó en cuenta 5 artículos homogéneos partiendo como base de los valores HR que presentaran valores estadísticamente significativos; en donde el 90 % de los títulos concluyen que la terapia R-CHOP mejora la supervivencia global y disminuye el riesgo refractario presentando como efectos adversos náuseas y vómitos, y aumento de infecciones sin discriminar estadio Ann Arbor.

10 SÍNTESIS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

Los estudios se agruparon sobre la base de la estrategia (sobrevida global a 2 años libres de regresiones, efectos adversos y sobrevida por estadios Ann Arbor) y se analizaron por separado. Todos los cálculos se realizaron mediante EPIDAT. Los resultados fueron descritos por valores Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza del 95 % con el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados: Obteniendo 922 bibliografías de las cuales se seleccionaron y bosquejaron 72 artículos, estos fueron categorizados con los criterios de inclusión y exclusión obteniendo 26 títulos; acto seguido se perpetuaron dos revisores independientes de las bibliografías arrojadas por la revisión sistemática, seleccionando con ello 5 de estudios y la extracción de datos de los mismos, dicha

recolección de datos se obtuvo en una toma con el acuerdo y presencia de todos los autores tomando como base los siguientes criterios .

La Tabla 1 resume las características basales de los participantes y el diseño de los estudios incluidos.

REFERENCIA	AÑO	POBLACIÓN	TIEMPO DE SOBREVIDA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	HR	IC%
David Cuhinghma	2014	463	25 MESES	CHOP-21 R-CHOP	R-CHOP muestra mayor eficacia	0-55	95%
Kirt Mardshna	2014	317	2 AÑOS	CHOP-14 R-CHOP	El protocolo R-CHOP presenta un aumento en la SG	4.9	95%
Emmanuel Bachy	2013	1080	2 AÑOS	CHOP rituximab CHOP	Se demostró que R- CHOP enuncia una mayor eficacia respecto a la sobrevida de los pacientes	0-94	95%
Chunhong Hu	2013	360	2 AÑOS	CHOP-14 VS R-CHOP	El tratamiento R-CHOP tiene un porcentaje mayor en comparación con el	.64	95%
Hany Guriguis	2014	317	2 AÑOS				

11 SOBREVIDA GLOBAL A 2 AÑOS

Cinco ensayos contribuyeron 2537 casos de LBCDG, sobre el tratamiento de rescate más la adición del fármaco coadyuvante Rituximab fueron elegibles para el meta -análisis de sistema operativo. No presentó heterogeneidad en el modelo de efectos aleatorios utilizado, con ello se puede enunciar que los pacientes que fueron tratados con rituximab como fármaco coadyuvante en el protocolo farmacológico CHOP, dicha terapia mejora de manera estadísticamente significativa la sobrevida global a 2 años en un 93 % con HR de 0.9306, un IC al 95 % y una p de 0.4624 como se ilustra en la figura 1.

12 SOBREVIDA Y ESTADIOS DE ANN ARBOR

Se han categorizado de manera sistemática la sobrevida que aporta el rituximab durante cada estadio Ann Arbor de estadificación de los linfomas; obteniendo como resultados generales en estadio uno 1 una sobrevida del 51%, el estadio 2 del 94%, estadio 3 de 70% y en estadio 4 de 76%. Por lo que procedemos a bosquejar los resultados de sobrevida global obtenidos en el estadio Ann Arbor 1 se concluye una salvación HR 0.5151 un IC 95 % una p de 0.8065 proclamando de esta manera un impacto significativo en la esperanza de vida de nuestros pacientes tratados con rituximab como fármaco

coadyuvante como se puede observar en la figura 2. Pero estos resultados no se limitan aquí, en el estadio 2 se categoriza un resultado de HR 0.9431 un IC 95 % un p 0.2207 enunciado en la figura 3. Los resultados definidos en el estadio 3 son igual de relevantes y favorecedores pues se puede observar un HR de 0.7068, IC del 95 % así como una p de 0.8065 sin embargo, la sobrevida del estadio 4 nos rebela una esperanza de vida del 76 % apoyándose en los valores HR 0.7643 con IC del 95 % y una p de 0.8065 relatado en la figura 5.

Figura 1: Agrupa la supervivencia global a 2 años de los pacientes con LBDCG en tratamiento de sostén R-CHOP. Los círculos negros representan la estimación puntual, sus tamaños representan a su peso en el análisis agrupado y las barras horizontales representan el IC del 95 %. El círculo rojo en la parte inferior representa la estimación puntual agrupada. HR: razón de riesgo para la muerte; IC: intervalo de confianza; experimental: tratamiento de rescate con rituximab.

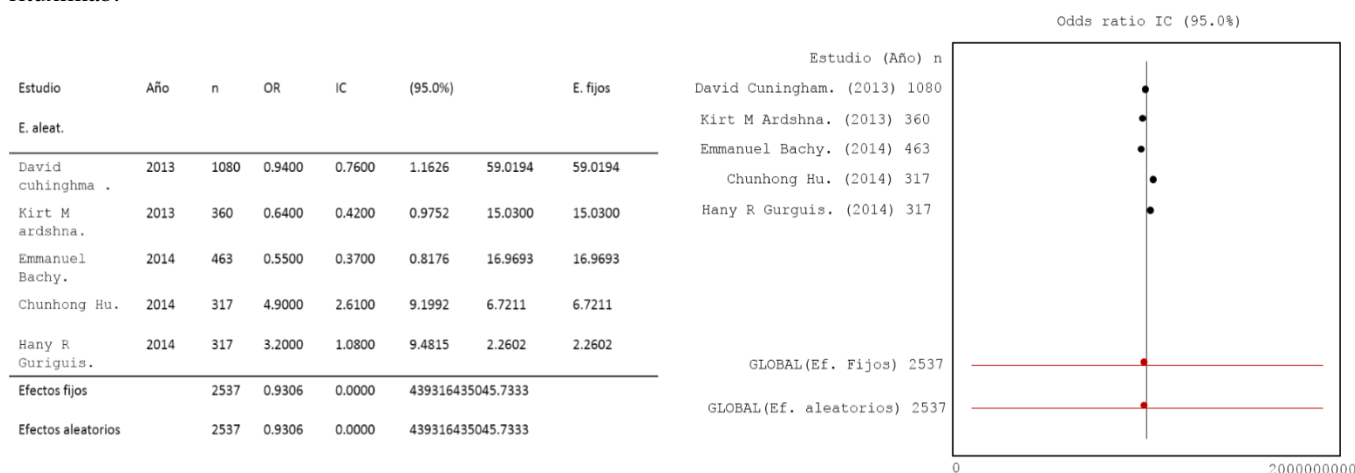


Figura 2: Agrupa la supervivencia global a 2 años de los pacientes con LBDCG en tratamiento de sostén R-CHOP en estadio 1 de Ann Arbor. Los círculos negros representan la estimación puntual, sus tamaños representan a su peso en el análisis agrupado y las barras horizontales representan el IC del 95 %. El círculo rojo en la parte inferior representa la estimación puntual agrupada. HR: razón de riesgo para la muerte; IC: intervalo de confianza; experimental: tratamiento de rescate con rituximab.

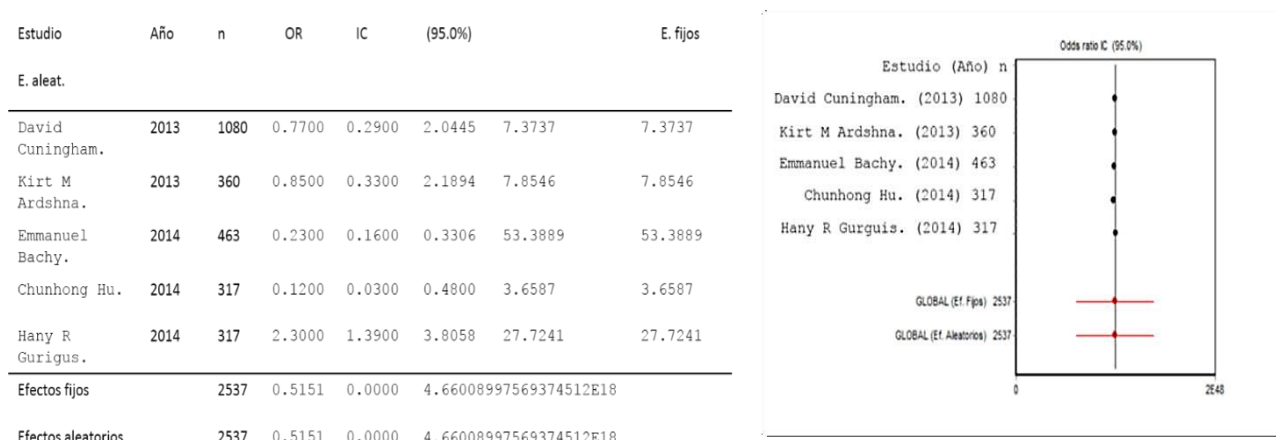


Figura 3: Agrupa la supervivencia global a 2 años de los pacientes con LBDCG en tratamiento de sostén R-CHOP en estadio 2 de Ann Arbor. Los círculos negros representan la estimación puntual, sus tamaños representan a su peso en el análisis agrupado y las barras horizontales representan el IC del 95 %. El círculo rojo en la parte inferior representa la estimación puntual agrupada. HR: razón de riesgo para la muerte; IC: intervalo de confianza; experimental: tratamiento de rescate con rituximab.

Estudio	Año	n	OR	IC	(95.0%)	E. fijos
E. aleat.						
David Cuningham.	2013	1080	0.9300	0.5800	1.4912	32.0540
Kirt M Ardshna.	2013	360	0.8500	0.3300	2.1894	7.9825
Emmanuel Bachy .	2014	463	0.5300	0.3200	0.8778	28.0696
Chunhong Hu.	2014	317	0.1200	0.3000	0.4800	3.7183
Hany R Gurguis.	2014	317	2.3000	1.3900	3.8058	28.1756
Efectos fijos		2537	0.9431	0.0000	1.21554678607320296E19	
Efectos aleatorios		2537	0.9431	0.0000	1.21554678607320296E19	

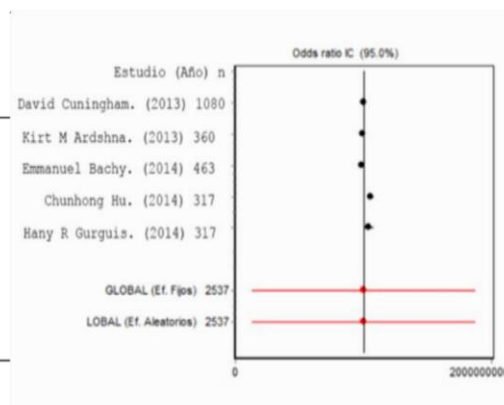


Figura 4: Agrupa la supervivencia global a 2 años de los pacientes con LBDCG en tratamiento de sostén R-CHOP en estadio 3 de Ann Arbor. Los círculos negros representan la estimación puntual, sus tamaños representan a su peso en el análisis agrupado y las barras horizontales representan el IC del 95 %. El círculo rojo en la parte inferior representa la estimación puntual agrupada. HR: razón de riesgo para la muerte; IC: intervalo de confianza; experimental: tratamiento de rescate con rituximab.

Estudio	Año	n	OR	IC	(95.0%)	E. fijos
E. aleat.						
DAVID Cuningham.	2013	1080	0.8800	0.5900	1.3125	21.4049
Kirt M Ardshna.	2013	360	0.6200	0.4700	0.8179	44.5943
Emmanuel Bachy .	2014	463	0.5500	0.3700	0.8176	21.7719
Chunhong Hu.	2014	317	0.1900	0.0700	0.5157	3.4314
Hany R Gurguis.	2014	317	2.5000	1.3400	4.6642	8.7974
Efectos fijos		2537	0.7068	0.0000	11816542491783.3753	
Efectos aleatorios		2537	0.7068	0.0000	11816542491783.3753	

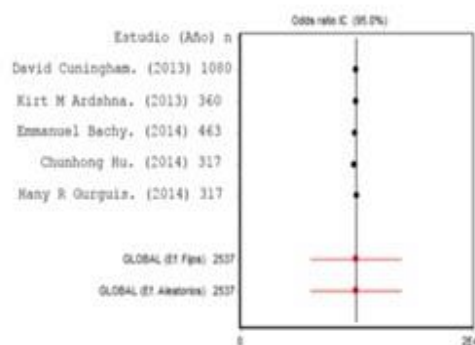
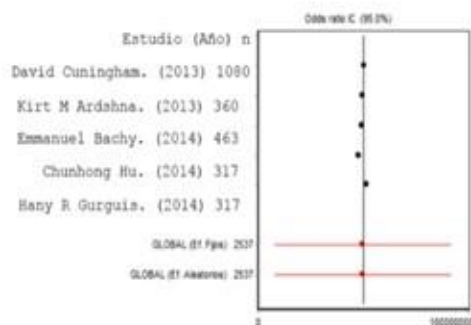


Figura 5: Agrupa la supervivencia global a 2 años de los pacientes con LBDCG en tratamiento de sostén R-CHOP en estadio 4 de Ann Arbor. Los círculos negros representan la estimación puntual, sus tamaños representan a su peso en el análisis agrupado y las barras horizontales representan el IC del 95 %. El círculo rojo en la parte inferior representa la estimación puntual agrupada. HR: razón de riesgo para la muerte; IC: intervalo de confianza; experimental: tratamiento de rescate con rituximab.

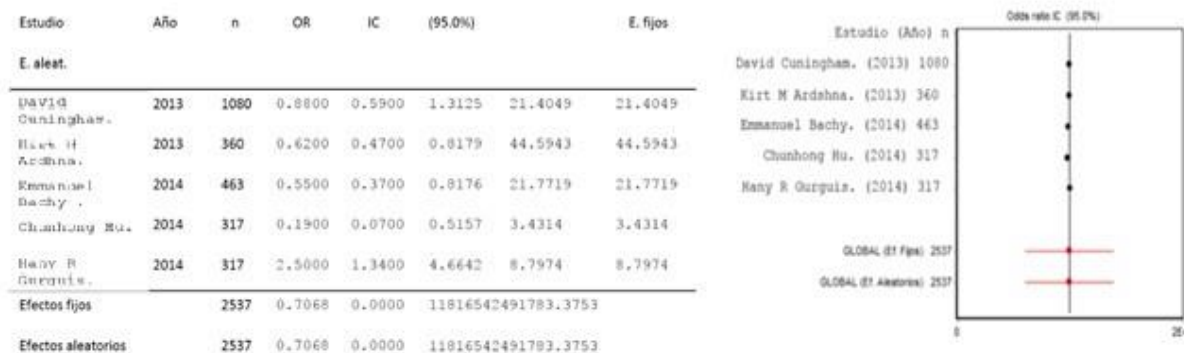
Estudio	Año	n	OR	IC	(95.0%)	E. fijos
E. aleat.						
David Cuningham.	2013	1080	1.0900	0.7800	1.5232	27.9918
Kirt M Ardshna.	2013	360	0.6200	0.4700	0.8179	40.8569
Emmanuel Bachy .	2014	463	0.5500	0.3700	0.8176	19.9473
Chunhong Hu.	2014	317	0.1900	0.0700	0.5157	3.1439
Hany R Gurguis.	2014	317	2.5000	1.3400	4.6642	8.0601
Efectos fijos		2537	0.7643	0.0000	3469430848344.8050	
Efectos aleatorios		2537	0.7643	0.0000	3469430848344.8050	



13 EFECTOS ADVERSOS

Se derivó que la implementación de rituximab en combinación con Protocolos de Quimioterapia Antineoplásica Combinada mejor conocido como CHOP presentaba algunos inconvenientes en torno a la calidad de vida como lo son neumonías atípicas, dolor articular, náuseas y vómitos, aumento de infecciones siendo manifestaciones clínicas controladas que aumentan la morbilidad de LBDCG en un 70 % con un IC 95 % HR de 0.706 , pero es importante destacar que en ninguno de los títulos analizados se menciona defunción por dichas complicaciones por lo que se concluye que hay una aumento en la morbilidad sin relevancia estadística que no afecta de manera directa la mortalidad de dicha patología. Como se esquematiza en la figura 6.

Figura 6: Agrupa la posibilidad de presentar efectos adversos en los pacientes con LBDCG en tratamiento de sostén RCHOP sin discriminar estadios Ann Arbor. Los círculos negros representan la estimación puntual, sus tamaños representan a su peso en el análisis agrupado y las barras horizontales representan el IC del 95 %. El círculo rojo en la parte inferior representa la estimación puntual agrupada. OR; IC: intervalo de confianza; experimental: tratamiento de rescate con rituximab y la incidencia de que se presenten efectos adversos.



14 DISCUSIÓN

Sería importante estudiar a profundidad la utilidad de biosimilares del esquema Protocolos de Quimioterapia Antineoplásica Combinada y del Rituximab para esclarecer eficacia de estos; permitiendo romper las fronteras de aquello a lo que nosotros decidimos nombrar como la era de rituximab disminuyendo el impacto económico de esta terapia, permitiendo abrir las fronteras de disponibilidad en diversos países; nuestros resultados en esta revisión son limitados sin embargo en estudios anteriores encontramos que el filgrastim, lenalidoma, DexaBEAM, cuentan con beneficios similares al Rituximab como lo demostraron en su momento grandes farmacéuticas Mark Hertzberg, Jane Palfrey Matthews, Janey Malka Stone, Ming-Celine Dubosq, Andrew Grigg, David Ellis, Warwick Benson, Peter Browett, Noemi Horvath, Henry Januszewicz, Ehtesham Abdi, Michael Green, Anthony Bonaventura, Paula Marlton, Paul Cannell and Max Wolf, and on behalf of the ALLG. (Mayo-2014). A Phase III randomized trial of high-dose CEOP1filgrastimversus standard-dose CEOP in patients with

non-Hodgkinlymphoma: 10-year follow-up data: Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) NHL07 Trial. American Journal of Hematology, Vol. 89, No. 5, 536-541., Sebastian Kirsche, Thomas Flohr, Hans W. Wolf, Norbert Frickhofen, Martin Gramatzki, Hartmut Link, Nadezda Basara, Norma Peter, Ralf G. Meyer, Norbert Schmitz, Eckhart Weidmann, Andre Banat, Andrea Schulz, Karin Kolbe, Guenter Derigs, Matthias Theobald and Georg Hess. (Octubre-3-2014). Rituximab combined with Dexamethasone followed by high dose therapy as salvage therapy in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: mature results of a phase II multicenter study. British Journal of Haematology, Vol. 86, 1-11. Puesto que la OMS determina como fármaco eficaz aquel que tiene como características esenciales, la capacidad de disminuir comorbilidad y mortalidad de la patología en la cual se quiere implementar como medida terapéutica, que este genere nulos o limitados efectos adversos, que sea capaz de mejorar la calidad de vida del paciente estando al alcance del mismo dicho fármaco y que el impacto económico sea la mediada del afectado o en su defecto no genere enormes inflaciones a los servicios de salud.

15 CONCLUSIÓN

LBCDG es una enfermedad clínica y biológicamente diversa que no puede ser fácilmente subdividida en entidades distintas de la enfermedad debido a la morfología y características patogénicas superpuestas. Actualmente no existe una terapia ideal para esta patología; sin embargo, los resultados sugieren que el uso de rituximab como fármaco coadyuvante el protocolo farmacológico CHOP incrementa la supervivencia global y libre de regresiones de los pacientes con linfoma de células grandes B. Siendo esta mayor cuando el tratamiento se utiliza en estadios Ann Arbor 2 pero es indispensable puntualizar que el objetivo final es mejorar el resultado de los pacientes con LBCDG a través de la selección de regímenes de tratamiento individualizado.

BIBLIOGRAFÍA

Fisher RI, Shah P. Current trends in large cell lymphoma. *Leukemia*. 2003; 17:1948- 60

Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller - Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol*. 1999; 111: S8- S12.

Fisher RI, Shah P. Current trends in large cell lymphoma. *Leukemia*. 2003; 17:1948- 60 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma.

N Engl J Med. 1993; 329:987- 94. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma.

N Engl J Med 1998; 339:21-6. Chunhong Hu, Chao Deng, Wen Zou, Guangsen Zhang, Jingjing Wang. (Abril-22-2015). The Role of Consolidative Radiotherapy after a Complete Response to Chemotherapy in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era: Results from a Systematic Review with a Meta-Analysis. *KARGER*,

Medical and Scientific publishers, Vol. 134, No. 2, 1- 8 Yuan Rong Ren, Yong Dong Jin, Zhi Hui Zhang, Li Li, Ping Wu. (Febrero – 5 -2015). Rituximab Treatment Strategy for Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma after First Line Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chinese Medical Journal*, Volume 128, 378 -383.

Mark Hertzberg, Jane Palfrey Matthews, Janey Malka Stone, Ming - Celine Dubosq, Andrew Grigg, David Ellis, Warwick Benson, Peter Browett, Noemi Horvath, Henry Januszewicz, Ehtesham Abdi, Michael Green, Anthony Bonaventura, Paula Marlton, Paul Cannell and Max Wolf, and on behalf of the ALLG. (Mayo - 2014). A Phase III randomized trial of high - dose CEOP1filgrastim versus standard - dose CEOP in patients with non - Hodgkin lymphoma: 10 - year follow - up data: Australasian Leukemia and Lymphoma Group (ALLG) NHL07 Trial. *American Journal of Hematology*, Vol. 89, No. 5, 536 - 541.

Mark Hertzberg, Jane Palfrey Matthews, Janey Malka Stone, Ming - Celine Dubosq, Andrew Grigg, David Ellis, Warwick Benson, Peter Browett, Noemi Horvath, Henry Januszewicz, Ehtesham Abdi, Michael Green, Anthony Bonaventura, Paula Marlton, Paul Cannell and Max Wolf, and on behalf of the ALLG. (Mayo - 2014). A Phase III randomized trial of high - dose CEOP1filgrastim versus standard - dose CEOP in patients with non – Hodgkin lymphoma: 10 - year follow - up data: Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) NHL07 Trial. *American Journal of Hematology*, Vol. 89, No. 5, 536 - 541.

Jia Ruan, M.D., Ph.D., Peter Martin, M.D., Bijal Shah, M.D., Stephen J. Schuster, M.D., Sonali M. Smith, M.D., Richard R. Furman, M.D., Paul Christos, Dr.P.H., Amelyn Rodriguez, R.N., Jakub Svoboda, M.D., Jessica

Lewis, P.A., Orel Katz, P.A., Morton Coleman, M.D., and John. Leonard, M.D. (Noviembre – 5 -2015).

Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle - Cell Lymphoma. The new England journal of medicine, Vol 125, 1835 -1844.

Sebastian Kirschey, Thomas Flohr, Hans W. Wolf, Norbert Frickhofen, Martin Gramatzki, Hartmut Link, Nadezda Basara, Norma Peter, Ralf G. Meyer, Norbert Schmitz, Eckhart We - idmann, Andre Banat, Andrea Schulz, Karin Kolbe, Guenter Derigs, Matthias Theobald and Georg Hess. (Octubre -3 - 2014).

Rituximab combined with DexaBEAM followed by high dose therapy as salvage therapy in patients with relapsed or refractory B - cell lymphoma: mature results of a phase II multicenter study. British Journal of Hematology, Vol. 86, 1 -11.

Julie M. Vose, Shelly Carter, Linda J. Burns, Ernesto Ayala, Oliver W. Press, Craig H. Moskowitz, Edward A. Stadtmauer, Shin Mineshi, Richard Ambinder, Timothy Fenske, Mary Horowitz, Richard Fisher, and Marcie Tomblyn. (Marzo – 8 -2015). Phase III Randomized Study of Rituximab/Carmustine, Etopo - side, Cytarabine.