

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS
VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

ESCUELA DE FARMACIA

**CARACTERÍSTICAS DEL USO DE LENALIDOMIDA Y
RITUXIMAB INDIVIDUAL Y COMBINADA EN EL
TRATAMIENTO DE LINFOMA NO HODGKIN EN
PACIENTES MAYORES DE 50 AÑOS**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

ESTUDIANTE

CLAUDIA ELENA CHAVARRÍA JIMÉNEZ

TUTOR

HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

LECTOR

DR. EDGAR HERNÁNDEZ MORA.

SEDE ARANJUEZ

DICIEMBRE, 2019

Contenido

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN	11
Planteamiento de problema	11
Objetivos	13
Objetivos Generales	13
Objetivos Específicos	13
Justificación	14
Antecedentes	17
Proyecciones	24
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO	25
El sistema inmunitario. Generalidades	25
Respuesta inmune innata	28
Respuesta inmune adquirida	31
Linfoma de Hodgkin	37
Linfoma No Hodgkin	41
Clasificación	44
Linfoma difuso de células B grandes. (LBDCG)	48
Linfoma del Manto	51
Linfoma Burkitt	52
Linfoma folicular	54
Linfoma De Células T.	56
Diagnóstico	58
Estadificación	64
Tratamiento farmacológico	67
Radioterapia	67
Radioinmunoterapia	69
Quimioterapia	69
Rituximab	72
Lenalidomida	77
Trasplantes de células madres	86
Capitulo III. Marco Metodológico	94
Enfoque de la investigación	94
Diseño de la Investigación	94
Fuentes de información	95

Categoría de análisis	100
Criterios de inclusión.	101
Criterios de exclusión.	101
CAPITULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADO	102
Categoría 1. Niveles de efectividad y seguridad entre la quimioterapia con rituximab y la monoterapia lenalidomida	102
Categoría 2. Eficacia de la combinación de lenalidomida y rituximab.	108
Categoría 3. Grado de conocimiento sobre el tratamiento de Linfoma No Hodgkin, a través de las opiniones de expertos, como los oncólogos y hematólogos a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social.	112
CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	124
Conclusiones	124
Recomendaciones	127
REFERENCIAS.	128
APENDICE.	135

Tabla.

Tabla 1. Clasificación de las citocinas.	30
Tabla 2. Factores de buen y mal pronóstico en la enfermedad de Hodgkin.	39
Tabla 3. Subtipos de linfoma no Hodgkin (clasificación de la OMS).....	44
Tabla 4. Tipos de Biomarcadores utilizados en la técnica de inmunohistoquímica.	60
Tabla 5. Tabla. Dosis recomendada para linfoma no Hodgkin.....	75
Tabla 6. Nota de información.....	96
Tabla 7. Efectividad del rituximab + quimioterapia según tipo histológico de LNH que recibieron ese tratamiento en la Caja Costarricense de Seguro Social.	105
Tabla 8. Efectos adversos más frecuente con el tratamiento de Lenalidomida y Rituximab en linfomas no Hodgkin.....	106
Tabla 9. Respuestas globales de Rituximab y Lenalidomida.....	107
Tabla 10. Tasas de respuesta estratificadas por subtipo de enfermedad.	111
Tabla 11. Conocimientos sobre los fármacos rituximab y lenalidomida.	112
Tabla 12. Opinión de especialistas sobre el uso de Rituximab en Linfoma No Hodgkin.....	113
Tabla 13. Uso de Rituximab como monoterapia y los beneficios que recibió el paciente, de acuerdo a los especialistas.....	114
Tabla 14. Otros tipos de tratamientos utilizados para esa patología.	116
Tabla 15. Uso de Rituximab en el tratamiento de rituximab en pacientes con Linfomas no Hodgkin.....	117
Tabla 16. Opinión de los especialistas sobre la combinación de rituximab y lenalidomida..	117
Tabla 17. Opinión de los especialistas sobre reacciones adversas en el tratamiento de lenalidomida y Rituximab	118
Tabla 18. Frecuencia de Linfoma no Hodgkin en Costa Rica.	120
Tabla 19. Diagnósticos que utilizan los especialistas para detectar los linfomas no Hodgkin.	121
Tabla 20. Costo de lenalidomida y rituximab y si administraría esta combinación.....	122

Figuras

Figura 1. Estructura del timo.....	26
Figura 3. Estructura del ganglio linfático.....	27
Figura 4. Órganos y tejidos linfoides.	28
Figura 5. Proceso de maduración de las células B	32
Figura 6. Estructura de molécula de anticuerpo.....	33
Figura 7. Estructura de CD28 y sus ligando.....	36
Figura 8. Órganos linfoides.....	37
Figura 9. Thomas Hodgkin.....	38
Figura 10. Ganglios linfáticos cervicales.	49
Figura 11. Adenopatía cervical por linfoma.	50
Figura 12. Linfoma difuso de linfocitos B grandes	50
Figura 13. Linfoma de células de manto.	52
Figura 14. Tumor de gran tamaño en un paciente con Linfoma Burkitt.....	53
Figura 15. Linfoma Burkitt.	54
Figura 16. Linfadenopatía cervical.....	55
Figura 17. Linfoma Folicular	56
Figura 18. Linfocito T visto al microscópico.....	57
Figura 19. Linfoma T periférico	58
Figura 20. Biopsia ganglionar.	59
Figura 21. Esquema de localizaciones clínicas para el diagnóstico de LNH.....	59
Figura 22. Linfoma no Hodgkin luego del tratamiento con quimioterapia.....	63
Figura 23. Etapas del Linfoma No Hodgkin	64
Figura 24. Escala de ECOG.	65
Figura 26. Máquina de radioterapia.	68
Figura 27. César Milstein y Georges Köhler juntos en 1984	72
Figura 28. Mecanismos de acción de rituximab.....	74
Figura 29. Estructura molecular de lenalidomida y Talidomida.....	78
Figura 30. Activación de las células con Lenalidomida.....	80
Figura 31. Mecanismo de Lenalidomida.....	80
Figura 32. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos.	82

Figura 33. Las divisiones de las células madres.....	88
Figura 34. Desventajas y Ventajas de los tipos de Trasplantes.....	90
Figura 35. Procedimientos para la realización de trasplantes de células madres.	92
Figura 36. Supervivencia libre progresión.	103
Figura 37. Distribución según respuesta final del tratamiento con R-CHOP en los pacientes con Linfoma No Hodgkin Difuso de células B grandes.	104
Figura 38. Respuesta Global	109
Figura 39. Supervivencia global.....	110
Figura 39. Supervivencia global.....	110

AGRADECIMIENTOS

Agradezco inmensamente a mis padres y hermana María, por el apoyo incondicional y sus consejos que me brindaron en toda mi carrera universitaria, pero especialmente a mi madre bella por estar siempre a mi lado, por sus oraciones y sabiduría, por lo que agradezco a Dios, por haberme dado esos seres tan especiales. A mis tías (Xinia, Carmen, Bithinia y Ethilma), a mi tío Ramón, a Diego, primas (María, Cesia, Martha, Mey) que estuvieron siempre ayudándome cuando más lo necesitaba, se los agradezco de todo corazón y a mi primo Guillermo por ser ese mentor y haberme aconsejado en elegir esta maravillosa carrera.

A mis amigos Diana, Anita, Iván, Justin, Pablo, Alejandra y Allison por haberme ayudado y por estar conmigo durante el desarrollo de mi carrera por ese apoyo increíble. Especialmente, a mi amiga indispensable, Daniela, la cual, fue un ángel en mi vida, gracias por tus consejos y ese apoyo que cada día me brindas.

Por último, a mi tutor, Honorio Pérez, gracias por haber aceptado ser mi tutor y por sus consejos que fueron herramientas importantes en el desarrollo de mi tesis, y por ser un profesor ejemplar para mí, en sus maravillosas clases de fisiopatología, donde aprendí demasiado y a todos los profesores que me brindaron sus conocimientos en el transcurso de mi carrera universitaria.

DEDICATORIA

Se la dedico primeramente a Dios, por darme sabiduría, fortaleza en el desarrollo de mi vida universitaria y permitir tener salud para lograr este maravilloso triunfo.

A mis padres, por estar siempre a mi lado y darme ese apoyo incondicional, por enseñarme, guiarme en la vida y por el sacrificio que realizaron para que lograré cumplir mis sueños y por último a mi hermana, por estar siempre a mi lado, con su amor y consejos.

RESUMEN

El linfoma No Hodgkin es un cáncer que afecta todos los tejidos linfoides del cuerpo y este se clasifica de acuerdo a los linfocitos presentes, es decir si hay presencia de células B o T. A través del tiempo, se ha visto un aumento de casos alrededor del mundo y a nivel nacional de esta patología. Además, los tratamientos existentes demuestran ser efectivos, pero con una disminución en la seguridad en los pacientes, por lo que ha conllevado a realizar investigaciones para el desarrollo de nuevos fármacos o alternativas con medicamentos existentes para su tratamiento, como es el caso de Rituximab y Lenalidomida.

Por lo mencionado anteriormente, se llevó a cabo una revisión bibliográfica, donde se tomaron en cuenta artículos publicados en los últimos años, en el que se menciona información relacionada con la eficacia y seguridad de Lenalidomida y Rituximab combinadas e individual. Asimismo, tomando en cuenta opiniones de especialistas de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), con el objetivo de analizar las características de Lenalidomida y Rituximab tanto de manera individual y combinada y para ofrecer al paciente el mejor tratamiento.

Con la información obtenida de los artículos y entrevistas se pudo concluir que la administración concomitante de estos fármacos ocasiona un sinergismo entre ellos, dando como resultados un aumento de la eficacia terapéutica y, además, menos efectos adversos. No obstante, los especialistas mencionan que, aunque su combinación resulta beneficiosa, esto se ve afectado a nivel económico, por su alto costo, complicando su uso a nivel público.

Palabras claves: Lenalidomida, Rituximab, Linfoma no Hodgkin, eficacia y seguridad.

ABSTRACT

Non-Hodgkin lymphoma is type of cancer that affects all lymphoid tissues of the body and its classified according to the present lymphocytes, therefore, if there is presence of cells type B or T. Through time, an increase of cases of this pathology has been seen around the world and in Costa Rica. Also, the existing treatments has proven effective, but with an impact in patient safety. Thus, new research has been performed to develop new pharmaceuticals or alternatives with existing medications for its treatment, such as Rituximab and Lenalidomide.

Because of the above, a literature review was performed, including articles published in the latest years, which mention efficacy and safety of Lenalidomide and Rituximab, combined and individually administered. Likewise, taking in consideration opinion of experts of *Caja Costarricense del Seguro Social(CCSS)*, with the objective of analyzing characteristics of Lenalidomide and Rituximab, individually and combined, and offer the best treatment for patients.

According to the information obtained from articles and interviews, it was concluded that the concomitant administration of this pharmaceuticals results in a synergism between them, resulting in an increase of the therapeutic efficacy and reducing the adverse effects. However, specialists state that, even that this combination is beneficial, it has an economic impact, due to its high cost, affecting it public use.

Keywords: Lenalidomide, Rituximab, Non-Hodgkin Lymphoma, efficacy and safety.

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento de problema

Linfoma no Hodgkin (LNH) son originados en las células linfoides ubicados en la mayor parte del cuerpo, el cual, ha provocado confusión en la comunidad científica para lograr su clasificación y su etiología, sin embargo, al pasar de los años, el desarrollo adecuado de estudios inmunológicos, citogenéticas y moleculares, se ha logrado obtener un mejor conocimiento de las características clínicas, historia natural. (García, 2010, p.40)

En la Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, en un artículo relacionado con el LNH, donde hacen mención, que la población más afectada se encuentra entre los 50 a 80 años, donde se manifiesta, a partir de las células del sistema inmunitario y posee un amplio aspecto histológico, así como también distintas manifestaciones clínicas, lo que conlleva a un difícil diagnóstico, no obstante, en las últimas décadas existe una notable aumento en su incidencia, como en el caso de Estados Unidos, donde esta patología es la quinta causa de muerte. (Quintero, 2016, p.4).

Existe una alta incidencia de LNH en países desarrollados en comparación con los países de menos desarrollo, por otra parte, existe una mayor probabilidad de muerte en países latinoamericano, esto refleja el difícil acceso de los centros de salud, o el diagnóstico tardío, es decir, la patología es complicado de tratarlo o en otros casos, se desconoce o es confundido por otras enfermedades. (Candelaria, 2015, p.297).

Es importante, enfatizar que existe un ligero predominio de esta enfermedad en hombres que, en mujeres, esto en relación a una investigación realizada en Estados Unidos, y que además se manifiesta más en raza blanca que en los negros, y que aumenta de forma constate con la edad. (Harrison *et al.*, 2017, p.920.)

A nivel nacional se ha investigado sobre el LNH, destacando que es más frecuente en mujeres, con (53%), en varones, con un (45%) en términos globales, y a distribución es similar entre los diferentes hospitales, siendo lo contrario de lo mencionado anteriormente. La edad promedio de los pacientes con LNHF fue de 52 años. Con base en el diagnóstico de linfoma no Hodgkin, entre los diferentes tipos histológicos, el que más se destacó fue el linfoma difuso con células B grandes (LDCBG). (Román, 2012, p.81)

Los científicos, Guevara, Jaramillo, Gaviria, (2013), describieron los principales factores clínicos, hematológicos, bioquímicos e inmunohistoquímicos que han sido utilizados para el pronóstico en estudios del seguimiento de pacientes con Linfoma No Hodgkin(LNH); como resultado del artículo, fomenta a la realización de más investigaciones sobre este tema, asimismo valorar la necesidad de protocolos de tratamiento, para darle una mejor calidad de vida al paciente. (p.306)

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado más de 30 subtipos de LNH, sin embargo, como se mencionó anteriormente, es una patología muy difícil de diagnosticar, porque el paciente no presenta síntomas relevantes que requiere asistir a un centro de salud, es por ello que cuando son diagnosticados, el paciente se encuentra en un estado avanzado. Históricamente, la radioterapia resulto ser ineficiente, lo que conllevó a investigar nuevos fármacos. (Alcocer *et al.*, 2015 p.3)

En las últimas décadas, el uso de la quimioterapia ha sido establecida en los regímenes terapéuticos, pero, el tratamiento sistémico es primordial, ya que es una patología de rápido crecimiento y diseminación metastásico. Por lo que se han incorporado los anticuerpos monoclonales como rituximab, e incluso la OMS ha aceptado el uso de agentes inmunomodulares, los cuales son sus sustancias que coadyuvan al sistema inmunitario, siendo un ente positivo para combatir el cáncer. (Alcocer *et al.*, 2015, p.3)

De acuerdo con lo mencionado en el presente trabajo se investigará la eficacia de las monoterapias de la lenalidomida y la rituximab en forma combinada en el tratamiento del linfoma no Hodgkin, basándose en estudios e investigaciones realizadas en los últimos años, como también en entrevistas aplicadas a especialistas en oncología. Tomando en cuenta, la necesidad de investigar dicho tratamiento donde se demuestre y califique la eficacia de mejorar la calidad de vida de los pacientes con LNH, se realiza la siguiente interrogante;

¿Cuáles son las características de la efectividad de Lenalidomida y Rituximab de forma individual como también combinada en el tratamiento de Linfoma No Hodgkin?

Objetivos

Objetivos Generales

Analizar las características de los tratamientos lenalidomida y rituximab tanto de manera individual, como combinadas, para mostrar la opción que permita ofrecer mejor calidad de vida a los pacientes que sufren de Linfoma No Hodgkin.

Objetivos Específicos

Comparar los niveles de efectividad y seguridad entre la quimioterapia con rituximab y la monoterapia lenalidomida, para garantizar la calidad de vida en pacientes con Linfoma No Hodgkin.

Identificar la eficacia de la combinación de lenalidomida y rituximab que permita reconocer efectividad del tratamiento en función de la calidad de vida de los pacientes con Linfoma no Hodgkin.

Demostrar el grado de conocimiento sobre el tratamiento de Linfoma No Hodgkin, a través de las opiniones de expertos, como los oncólogos y hematólogos a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social, para mejorar la condición de vida de los pacientes con LNH.

Justificación

En los últimos años, se ha presentado un incrementado de casos de enfermedades en las glándulas linfáticas, por lo que se ha dado un crecimiento en la búsqueda de tratamientos para hacerle frente a esta patología; tomando en cuenta que cada año se diagnostican 6500 nuevos casos de LNH, en Estados Unidos y representa el 4% de los tumores malignos. Los adultos en promedio entre 44 a 45 años, pueden llegar a padecer esta patología, según estudios e investigaciones realizadas, sin embargo, en el infante se presenta un pequeño porcentaje de casos, aunque se desconoce la procedencia de LNH, las investigaciones sobre este particular no han dado los resultados esperados, dificultando así, lograr, identificar los factores de riesgo que originen esta enfermedad en los niños. (Jaime y Gómez, 2012, p.111).

Por lo expuesto, en el párrafo anterior, la enfermedad ha tenido un significativo incremento en pacientes que presentan esta patología, y que no necesariamente la sufren adultos varones, sino que se da en niños, pero en forma no tan representativa, algo que alarma es que no se conoce de donde surge dicha enfermedad.

El tratamiento de LNH, durante las últimas décadas, ha sido utilizado por especialistas para combatir esta patología, era a través de la quimioterapia, denominada CHOP, la cual estaba compuesta por vincristina, ciclofosfamida, adriablastina y prednisona; fue suministrada en combinaciones, altas o bajas dosis, resulto ser eficaz, como fácil de administrar y de bajo costo. (Rivera, Aguayo y Loarca, 2008, p. 275)

Así mismo, estos investigadores, resaltan que el conocimiento de las bases celulares y moleculares de LNH, ha conllevado a la adquisición de nuevas terapias, como es la creación de un anticuerpo monoclonal altamente específico, al bloqueo de la proteína CD20, llamado Rituximab, inclusive, la unión de CHOP con Rituximab, demostrando tener ventajas, tanto de efectividad como económicos. (Rivera, Aguayo y Loarca, 2008 p.276)

A pesar de la respuesta positiva que posee el tratamiento expuesto anteriormente, la mayoría de los pacientes recaen y, además ocurre que los pacientes son diagnosticados cuando la patología es avanzada, lo que conlleva a que sea más difícil la efectividad del tratamiento. Los científicos buscan, en el tratamiento de algunos fármacos, que prologue la supervivencia y ofrecer al paciente más tiempo de vida, en mejores condiciones, como también, que no sufra

las reacciones adversas, que están presentes en muchos tratamientos que se utilizado en pacientes con algunas patologías. (Rivera, Aguayo y González, 2008, p.277)

En la actualidad, utilizan una nueva terapia como opción para el tratamiento de dicha patología, la cual es, introducir la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, esto permitió la especificidad del tratamiento, disminuyendo la toxicidad, así mismo, se ha demostrado que la mejor terapia para pacientes con LF con criterios de tratamiento es la combinación de Rituximab; sin embargo, son todavía muy pocos las investigaciones fármaco-económicas que valoran el impacto y el beneficio clínico real de esta terapia.(Castro, López, Rubio, 2012, p. 169).

Otra de las nuevas alternativas como tratamiento en el LNH es la lenalidomida, siendo el primer inmodulador aprobado por la FDA, indicado para los síndromes mielodisplásicos, actualmente se ha encontrado una alta efectividad en las distintas clasificaciones de LNH, por su propiedad de reparar o mejora la alteración de las sinapsis de células T. Además, por sus buenas respuestas y su facilidad de administración se ha considerado ser como de primera línea para el tratamiento de Linfoma No Hodgkin. (Kritharis, Coyle, Sharma y Evens, 2015, p.2471)

Por último, utilizando un modelo in vitro de mieloides, se demostró que la lenalidomida causó un paro reversible en la maduración de los neutrófilos, que era distinto de un agente quimioterapéutico citotóxico, que puede ayudar a explicar las tasas más bajas de neutropenia observados con R2 versus R-quimioterapia. En conjunto, se cree, que estos datos apoyan un cambio de paradigma en el tratamiento del linfoma folicular (FL). (Chiu *et al.*,2018 p.3)

El linfoma folicular (FL) es la forma más común de linfoma no hodgkiniano indolente (NHL) en los Estados Unidos y Europa, representa aproximadamente el 20% de los casos de NHL en todo el mundo. FL presenta un curso clínico variable, pero en última instancia es incurable. Los enfoques de tratamiento varían, desde una estrategia de reloj y espera hasta la monoterapia con anticuerpos anti-CD20 a la inmunoquimioterapia. La recaída es común y la medida de supervivencia libre de progresión (PFS) después de la terapia de inducción, es de 7 a 8 años, con PFS, disminuyendo después de cada recaída (Rivas y Delgado *et al.* 2017).

Un mecanismo clave de la disfunción inmunitaria identificada en linfocitos CD4+o CD8+T que se infiltran en tumores a partir de biopsias de ganglios linfáticos de pacientes con FL es su incapacidad para movilizar la F-actina a la sinapsis inmunitaria con células FLB antológicas (Ramsay *et al.*, 2009).

Particularmente esta investigación bibliográfica, permitirá a los especialistas en la salud, utilizar la información, sobre la lenalidomida y la rituximab en forma combinada en el tratamiento del Linfoma No Hodgkin, de tal forma que los pacientes mejoren la condición de vida como enfermos, y además tengan una prolongación de sus días futuros.

De igual forma, con los resultados de esta investigación, se busca una opción viable como terapia para que pueda ser utilizada por todos los profesionales de la salud, meramente los especialistas en el tratamiento del LNH. Por último, permitirá tener una idea más amplia de los resultados de la combinación de la lenalidomida y la rituximab, como tratamiento terapéutico en pacientes que presentan LNH.

Antecedentes

Los linfomas fueron descubiertos por Thomas Hodgkin, estudio en Edimburgo, aun cuando la medicina hipocrática (medicina de la antigua Grecia), ejercía una gran influencia en la práctica clínica. Thomas fue un estudiante muy sobresaliente, el cual aun sin terminar sus estudios de medicina, ya había escrito su primer artículo médico, “sobre la utilidad del bazo”, en cual hacía mención a las funciones del bazo, como era la de regular el volumen sanguíneo, la purificación de la sangre y la posibilidad de expandir el sistema portal. (Jaime, 2012, p.111).

Hodgkin, continuó con la investigación, apoyándose en las primeras referencias sobre esta patología, la cual era de Malpighi, 1666. Fue hasta 1832, que escribió otro artículo histórico “sobre algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo” en la cual afirma que el crecimiento patológico de los ganglios linfáticos y el bazo era el resultado de una enfermedad primaria de ellos y no la consecuencia de un proceso inflamatorio o infeccioso, como se creía en el momento. (Jaime, 2012, p.111)

Este artículo duró más de 20 años para ser redescubierto, fue hasta 1856 que Samuel Wilks, trabajando en el mismo hospital y con el material original del cual se apoyó Hodgkin. Wilks, describió 10 casos, incluidos tres de Hodgkin, a los cuales nombró al trastorno “enfermedad lardácea” Fue hasta diez años después que logra relacionar las investigaciones realizadas por Hodgkin con este trastorno, donde lo da a conocer, en una revisión titulada “Casos de crecimiento de las glándulas linfáticas y el bazo (o enfermedad de Hodgkin). (Jaime, 2012, p.111)

Continuando con la historia de esta patología, fue en el año de 1878, que Greenfield realizó el primer dibujo de unas células gigantes patognomónicas de la enfermedad de Hodgkin (EH), con dos o tres núcleos, las mismas que se habían reconocido hacía 20 años antes. La histopatología definitiva de la EH, la describieron, en 1898 por Sternberg y en 1902 por Dorothy Reed, esta última se enfocó en las descripciones de las publicaciones médicas, y en ocho casos examinados, determinando que dicha patología tenía un tipo histológico típico y muy propio; desde entonces fue considerada como una histopatología con su propia definición. (Jaime, 2012, p.111)

Así mismo, en 1926, casi 100 años después de los estudios de Hodgkin; fue que Fox realizó un estudio minucioso de los casos que Hodgkin había informados y los cuales el hospital Guy había conservado, el cual determinó, que tres de los casos correspondían a la histopatología de la EH, como también se apoyó los criterios de Reed, donde afirmó, que uno era un linfoma no Hodgkin y dos a tuberculosis. (Jaime y Gómez, 2012, p.111).

En mención a lo anterior, en 1966, Lukes y Butler publicaron una novedosa clasificación histopatológica de EH, que representó un gran progreso la cual llamaron, esclerosis nodular, esta denominación permanece hasta el día de hoy. A pesar de todo, la EH, ha sido objeto de mucha discusión por más de un siglo; hasta el mismo Hodgkin, en un tiempo creía que era el resultado de una hipertrofia del sistema linfático: no fue hasta 1960 que se sostuvo que la EH, era en realidad una neoplasia maligna. (Jaime, 2012, p.112).

A respecto Jaime (2012) afirma lo siguiente:

“Cuando se comprobó por métodos de citogenética que sus células poseen dos características distintivas de una neoplasia maligna: la clonalidad y la aneuploidia”. (p.112)

Partiendo de lo anterior, se determinó que la EH era en realidad una enfermedad maligna. Aunado a ello, se pueden mencionar el estudio realizado por Kinmonth, en 1952, donde introdujo, la linfangiografía de las extremidades inferiores, donde se logró determinar la extensión a los ganglios retroperitoneales. Posterior a ello se realizó un estudio, donde determinó que podía extender también hacía el hígado, los ganglios del hilo esplénico y el bazo, esto se realizó a través laparotomía exploradora diagnóstica de Stanford. (Jaime, 2012, p.112)

Después de la Segunda Guerra Mundial, se dio un crecimiento explosivo de casos de LNH, a partir de ese acontecimiento, el origen y el mecanismo se empezó aclarar. Sin embargo, en 1925, Brillen realizó un estudio sobre la proliferación celular dando como resultado el hallazgo de los linfomas folicular y nodular y que al pasar de los tiempos diversos científicos, se han dado la tarea de encontrar los distintos tipos que existen actualmente. En 1942 Gall y Mallory realizaron la primera clasificación de los LNH, pero, fue hasta en 1956, Rappaport desarrolló una manera fácil de clasificar y con implicaciones en el pronóstico. En los últimos avances, un grupo de hematólogos desarrollaron la clasificación Revisada Europeo-Americana del Linfoma, la cual define los tipos de linfoma en relación con su genotipo molecular y características clínicas. (Jaime y Gómez, 2012, p. 113)

Al final de la década de 1990, Food Drug Administration (FDA), aprobó la lenalidomida como uno de los primeros medicamentos inmunomoduladores, la primera en ser aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en el tratamiento tumoral, ya que actúa en el sistema Inmunológico, en el artículo de Chopra, Hussein, Muller, Zeldis, (2011). En el año 2005, se aprobó para controlar el síndrome mielodisplásicos, en la actualidad, gracias a las diversas investigaciones realizadas, se han agregado otras indicaciones, una de ellas en el Linfoma No Hodgkin. (Espinoza, *et al.*, 2010).

En 1980, se generó el primer anticuerpo monoclonal que reconoció CD20 y debido a su potencial en el tratamiento de células B. El primer ensayo en humanos como agente único se llevó a cabo en 1993 para pacientes con linfoma de células B de bajo grado, no se encontraron toxicidades graves y solo se produjeron efectos relacionados con la perfusión en las primeras horas. Los efectos secundarios más comunes fueron escalofríos, fiebre, náuseas, fatiga y dolores de cabeza. Por otro lado, en 1997, Rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA, al pasar de los años sigue demostrando eficacia y seguridad en los distintos tratamientos. (Meerten y Hagenbeek, 2009, p.252)

En concordancia con lo señalado, Haberman *et al.* (2009), realizaron un estudio denominado, ‘‘ Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma’’ llevado a cabo en Estados Unidos, donde se planteó en investigar la respuesta del tratamiento en linfoma de manto. En este trabajo se concluye que la monoterapia de lenalidomida es bien tolerada y mostrando buenos resultados.

Wang *et al.*, (2013) realizaron un estudio clínico denominado, ‘‘Oral lenalidomide with rituximab in Relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial’’ realizada en Estados Unidos, el objetivo de la investigación fue demostrar que la combinación de lenalidomida con Rituximab presenta beneficios en su actividad terapéutica para LBDCG.

En el que participaron 45 pacientes con esta patología y, se les administraron en total 185 ciclos de tratamiento de 375 mg /m² con 20 mg de lenalidomida. 10 pacientes obtuvieron una desaparición del linfoma y solo cinco personas se les redujo un 30 %, en el tamaño de todos los tumores medibles. Sin embargo, se presentaron efectos secundarios como neutropenia, pero era controlable. Los autores llegaron a la conclusión que la combinación de estos medicamentos

es eficaz para tratar LBDCG, pero se recomienda realizar ensayos más exhaustivos para determinar su eficacia.

Asimismo, Arredondo *et al.* (2013), llevaron a cabo un estudio de farmacovigilancia intensiva titulado, “ Peri-Infusional Adverse Reactions to Rituximab in Patients with Non-Hodgkin’s Lymphoma” con el objetivo de evaluar la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas de rituximab, el cual se realizó en 12 hospitales con 550 pacientes, en los que se administraron rituximab a una dosis de 375mg/m² solo o con quimioterapia, los repertorios de los episodios totales de perfusión fueron de 1749, pero solo 52 se notificaron reacciones adversas en 22 pacientes (4%) 31 de 52 tuvieron reacciones adversas durante la primera perfusión.

De igual manera, Ivanov *et al.* (2014), elaboraron una investigación en Francia llamado “Efficacy and safety of lenalidomide combined with rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma”, se analizó el tratamiento con lenalidomida y rituximab en 17 pacientes con Linfoma no Hodgkin, se concluyó que la combinación mostró evidencia que sugiere ser un tratamiento eficaz contra el linfoma difuso de células B grandes, en pacientes que presentan con recaídas suele ser agresivas.

Fowler, Davis, Rawal, Nastoupli. (2014), en su artículo “ Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial”, menciona que la mayoría de los tratamientos para el Linfoma No Hodgkin son tóxicos y además muchos de los pacientes recaen; por lo que se evalúa la seguridad y la eficacia de la combinación entre Rituximab y Lenalidomida.

Partiendo de ello, los autores escogieron una muestra de 30 pacientes como un plan piloto, donde se le administró dichos medicamentos en forma conjunta por 28 días, al tener un resultado positivo, aumentaron los pacientes a 110, los cuales tenía distintos tipos de LNH, dando como buen resultado la disminución del linfoma y, de los efectos adversos de estos medicamentos, por consiguiente, se concluye que el tratamiento fue exitoso.

Aguiar *et al.* (2015) realizaron un estudio denominado “Late-onset neutropenia after rituximab containing therapy for non-Hodgkin lymphoma” se llevó a cabo en España. Con el objetivo de investigar la incidencia de neutropenia de inicio tardío en pacientes con LNH tratados con rituximab, de forma combinado con quimioterapia y en monoterapia, con un seguimiento de un año. Teniendo como resultado que de 183 pacientes solo un 6% obtuvieron

neutropenia de inicio tardío, sin embargo, su incidencia es baja es posible identificarlo como una reacción adversa.

Leonard *et al.* (2015) realizaron un estudio denominado “Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance)” se llevó a cabo en Estados Unidos. Con el objetivo de proporcionar información sobre lenalidomida de manera combinada y en monoterapia en pacientes con linfoma folicular. Teniendo como resultado que, de 45 pacientes, de los cuales, se les administró por vía oral lenalidomida, solo un nueve obtuvieron la desaparición del linfoma.

También, Chong *et al.*, (2015), llevaron a cabo un ensayo clínico llamado “Combination of lenalidomide and rituximab- resistance in Patients with indolent B-cell and Mantle cell lymphomas “, cuya finalidad fue determinar la eficiencia de la combinación de lenalidomida y rituximab en pacientes con linfoma no Hodgkin resistente a rituximab, realizado en Estados Unidos. Se logró demostrar que la combinación fue bien tolerada, sin embargo, los pacientes presentaron problemas gastrointestinales y neutropenia, además el 30 % de los pacientes obtuvieron una respuesta completa.

En el artículo denominado “Una revisión exhaustiva del tratamiento con Lenalidomida para el Linfoma no Hodgkin de células B, Estados Unidos”, Witzigl, *et al.* (2015), hace énfasis en demostrar eficacia y seguridad de lenalidomida de forma individual o en combinación con otros medicamentos, como ejemplo con dexametasona. Por consiguiente, se logra establecer que es un fármaco óptimo y la dosis en monoterapia o en conjunto con otros para el tratamiento de Linfoma no Hodgkin

Por su parte, Mondello *et al.*, (2016). Realizaron estudio llamado “Lenalidomide in Relapsed or Refractory diffuse large B- cell Lymphoma: Is it a valid treatment option” en Italia, el cual se realizó con el objetivo de evaluar la eficacia y toxicidad de lenalidomida en pacientes con el linfoma difuso de células B grandes, donde se evaluaron a 123 pacientes con LNH que recibieron 15 o 25mg / día de lenalidomida durante 21 días de un ciclo de 28 días y se les dio seguimiento por año. Se obtuvo como resultado que el tratamiento con lenalidomida es bien tolerado y eficaz a nivel clínico.

De acuerdo a Stefoni *et al.*, (2018), desarrollaron un estudio retrospectivo observacional denominado “Lenalidomide in Pretreated Mantle Cell Lymphoma Patients: An Italian Observational Multicenter Retrospective Study in Daily Clinical Practice (the Lenamant

Study)”, menciona que tiene como objetivo principal, la efectividad de Lenalidomida en pacientes con este tipo de LNH, por lo que realizaron sus estudios en 24 centros de salud de Italia, en donde se habían realizado solicitud de suministro de este medicamento, a través de un estudio retrospectivo y observacional. En donde determinaron que es útil y seguro para dicho tratamiento y que proporciona una amplia contribución para el conocimiento médico.

De igual forma, en el artículo llamado “Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma”, (Morschhauser *et al.*, 2018), donde se evalúa sobre la eficacia y seguridad de la combinación de rituximab y lenalidomida, utilizando a 1030 pacientes con Linfoma No Hodgkin, en los cuales recibieron al azar distintos medicamentos como rituximab en conjunto con quimioterapia o las mencionadas anteriormente, por lo que los autores llegaron a la conclusión que ambas combinaciones son eficientes de forma similar, sin embargo, tiene mejor seguridad el uso de Lenalidomida y Rituximab.

Broccoli *et al.*, (2019), en el estudio retrospectivo observacional llamado “Lenalidomide in Pretreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma”, el cual tiene como objetivo de enriquecer la información sobre la eficacia y seguridad de lenalidomida en 153 pacientes con linfoma difuso de células B grandes con una edad mediana de 65 años en 24 centros de Italia. No obstante 33 de los participantes obtuvieron la desaparición del linfoma, además las toxicidades eran manejables, por lo que se concluye es tolerable y eficaz la monoterapia de lenalidomida en este tipo de linfoma no Hodgkin.

Román, (2012), en su tesis para optar por el grado de Maestría en farmacología denominada Análisis de la utilización clínica de rituximab en los hospitales con LNH: Atendidos en Hospitales nacionales de la Caja Costarricense de Seguro Social, en el periodo 2008-2009, que tuvo como fin analizar la efectividad y utilización de Rituximab, a partir de las características de perfiles clínicos en un periodo de 12 meses. Se determinó que el esquema terapéutico aplicado en los hospitales refleja similitudes de la eficacia de rituximab, en relación con los ensayos clínicos que demuestra su aprobación en el LNH.

Finalmente, Rojas (2012), en su tesis para optar por la especialidad de Hematología, Resultados del tratamiento del Linfoma No Hodgkin Difuso de células B Grandes con R-CHOP en el servicio de Hematología del Hospital Calderón Guardia en Costa Rica, menciona sobre la aplicación de rituximab, en conjunto con otros medicamentos como prednisona en pacientes del Hospital Calderón Guardia registrados con Linfoma No Hodgkin, donde se seleccionaron 71 expedientes, sin embargo, se excluyeron 18 pacientes; 2 pacientes fallecidos por shock

séptico causado por la neutropenia. A manera de conclusiones, las personas mayores de 50 años, son más vulnerables de padecer esta patología, y el 80% de la población completó el tratamiento, por ende, la disminución de los signos y síntomas de LN.

Proyecciones

A través de este trabajo de investigación se pretende destacar conocimientos teóricos y científicos, sobre el tratamiento de linfomas que sirvan de aporte a los profesionales de la salud. Asimismo, que la información brindada funcione de herramienta para la aplicación de tratamientos contra el LNH y con ello, proporcionar al paciente una mejor calidad de vida, después de que sea diagnosticado con dicha enfermedad. Además, se pretende que los resultados de este trabajo sean difundidos en revistas para expandir la información, de manera que pueda llegar a la mayor cantidad de profesionales de la salud.

CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

El sistema inmunitario. Generalidades

Los seres humanos nos encontramos expuestos a diversos microorganismos, ya sea inhalados, ingeridos e incluso, que conviven en nuestra piel y mucosas. Algunos de ellos se definen como patogénicos y que han logrado provocar daños, por lo que nuestra naturaleza ha sido capaz de desarrollar mecanismos responsables de asegurar nuestra supervivencia. A esto se le denomina como el sistema inmune, en el que se puede definir como el conjunto de células y moléculas que poseen respuesta global y coordinada ante patógenos y células neoplásicas. (Sanz, Gómez, Sosa y Prieto, 2017, p.1370).

No obstante, antígenos desconocidos son reconocidas por el sistema inmune, aunque lo extraño no siempre es dañino, ni lo que forma parte del cuerpo debe ser tolerado, como es el caso de una partícula de polen o una célula propia neoplásica que puede pasar desapercibida ante el sistema defensor. (Sanz *et al.* 2017, p.1370).

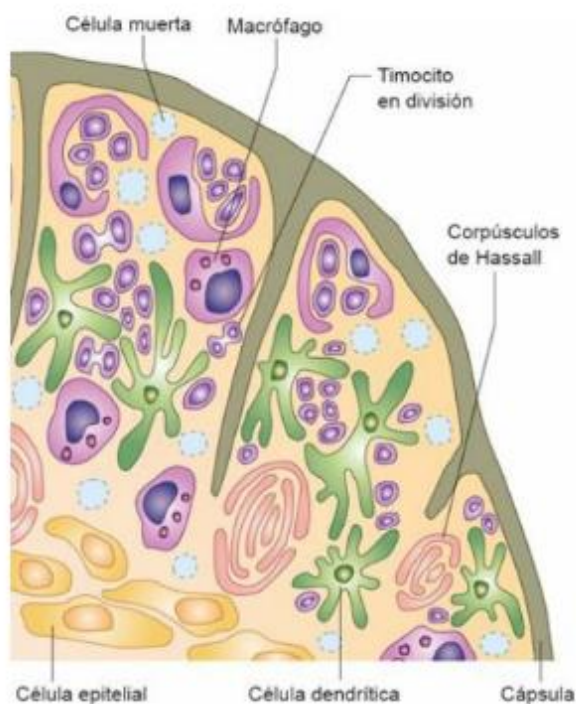
En el organismo se localizan células y moléculas, que tienen participación en la respuesta inmune, a la vez, se integran para formar tejidos, seguidamente a órganos linfoides, los cuales están en los distintos puntos de vista morfológico y funcional. Cabe destacar que se divide en funciones primarios encargados de producir y madurar los linfocitos B y T y en secundarios, ocurre la interacción de linfocitos con los antígenos. (Kindt, Goldsby y Osborne, 2007, p.40).

Kindt *et al.*, (2007) también indican que el órgano linfoide primario, está compuesto por el timo y la médula ósea, y sucede la diferenciación de los linfocitos T y B. La médula ósea se encuentra en la diáfisis de los huesos largos o en la epífisis del hueso esponjoso, encargada de generar células madres o células hematopoyéticas, se da el depósito de grasa, por lo que, con el paso del tiempo, llega a ocuparse por grasa. Sin embargo, es el lugar de origen y desarrollo de las células B, las cuales son fuentes de alrededor del 90% de inmunoglobulinas del plasma. (p.40)

El timo es un órgano que tiene dos lóbulos planos, ubicado arriba del corazón, encargado del desarrollo y maduración de las células T que protegerán al cuerpo de infecciones. Se divide en 3 regiones consecutivas: corteza, área corticomedular y médula; que produce hormonas

peptídicas que participan en la maduración de los linfocitos T, envuelto en una cápsula externa y estratificado por prolongaciones llamadas trabéculas (Sanz *et al.*, 2017, p. 1382).

Figura 1. Estructura del timo



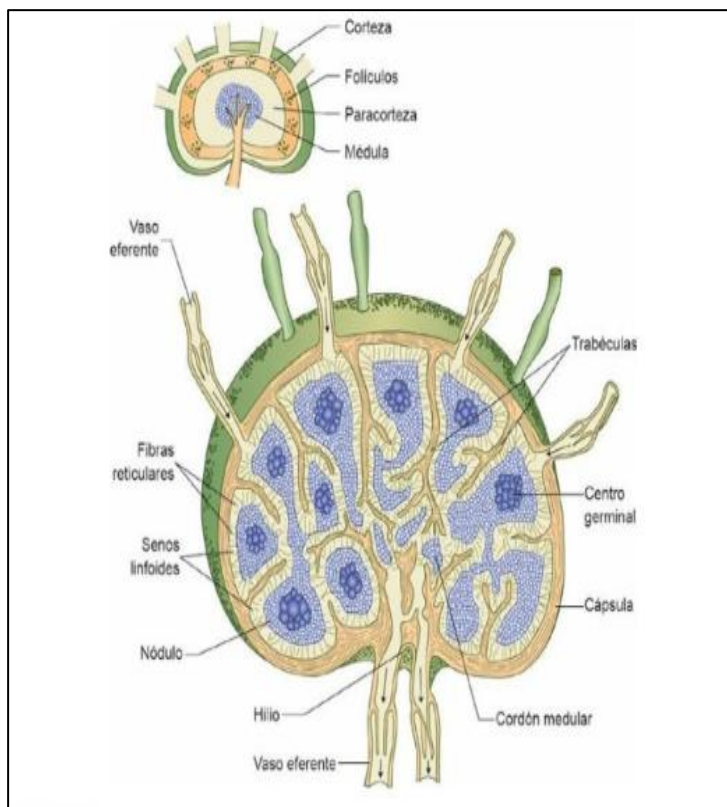
Nota: Porth, 2014, p.618.

Los ganglios linfáticos y el bazo son órganos linfoides secundarios, los cuales son altamente organizados en conjunto con el tejido linfoide relacionado con mucosas (MALT) localizados en diversos sitios del cuerpo. Por consiguiente, una de las funciones principales es reclutar y concentrar a los antígenos y células de reconocimiento para que se unan. Los sitios en que se activan las reacciones inmunitarias a antígenos son los ganglios linfáticos. Estos se encuentran agrupados en las uniones de los vasos linfáticos. los vasos linfáticos contienen linfa, el cual es un líquido claro que contiene linfocito de manera predominante. La estructura total confiere un ambiente ideal para que los linfocitos reacciones de forma correcta. (Kindt *et al.*, 2007, p. 43)

De acuerdo con Grossman y Porth, (2014) este órgano secundario se encuentra ubicado en las axilas, región inguinal, a lo largo de los grandes vasos del cuello, tórax y abdomen. Tiene como función eliminar material que considere extraño, antes de ingresar al torrente sanguíneo y cumplir en la proliferación y, de las respuestas de las células inmunitarias. Los ganglios linfáticos se dividen en distintas y especializadas regiones; una paracorteza predominan los

linfocitos T, sin embargo, los linfocitos B se localiza en los folículos y centros germinales de la corteza externa y una medula interna. (p. 619)

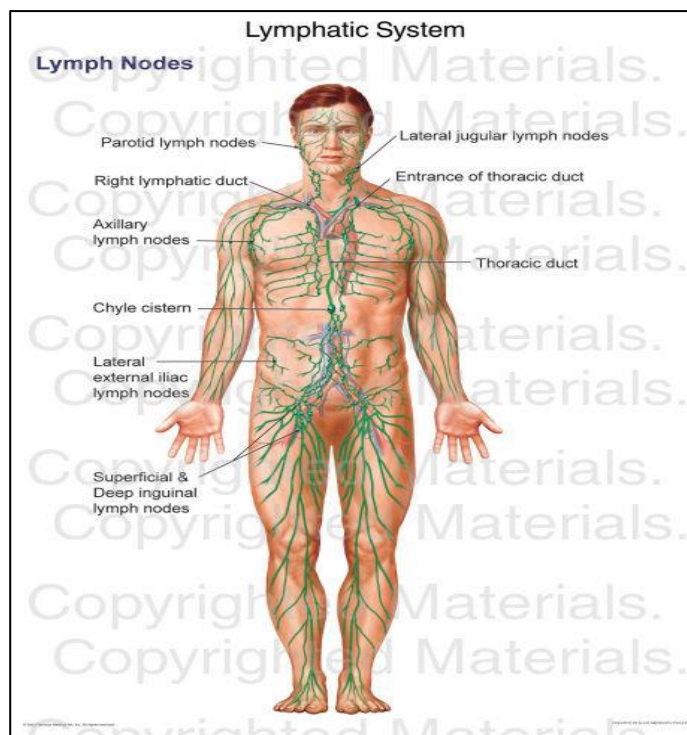
Figura 2. Estructura del ganglio linfático



Nota: Grossman y Porth 2014, p.619.

El bazo localizado al lado izquierdo de la cavidad abdominal, tiene forma ovoide y grande, responsable del desarrollo de reacciones inmunitarias a antígenos en el torrente sanguíneo. Sin embargo, los ganglios linfáticos se especializan en atrapar antígenos de tejidos locales, en cambio, el bazo atrapa antígenos a través de la filtración sanguínea por lo que puede reaccionar a infecciones sistémicas. El bazo posee alta capacidad hematopoyética, durante la primera fase de desarrollo, pero se va perdiendo para convertirse como reservorio sanguíneo y en el deterioro de los eritrocitos. (Kindt *et al.*, 2007).

Figura 3. Órganos y tejidos linfoides



Nota: Nucleus Medical Media (2019).

Una gran variedad de vasos linfáticos, en conjunto con el sistema circulatorio y su capacidad de quimiotáctica, garantizan la comunicación entre ellas. La buena distribución y características de los receptores que permiten el reconocimiento de antígenos, la rapidez de respuesta y la forma de producir memoria inmune permite que el sistema inmunitario se clasifique en dos categorías: en adquirida e innata. (León y Pareja 2018. p. 82)

Respuesta inmune innata

La piel y membranas son las primeras barreras contra los patógenos, los cuales son componentes celulares donde se encuentran los monocitos, granulocitos; como los neutrófilos que llevan a cabo la fagocitosis, además, las células asesinas naturales (generalmente denominadas natural Killer NK), forman parte de la respuesta inmunitaria innata. la cual es de primera línea de defensa contra microorganismo y posee poca especificidad, así mismo, sintetiza mensajeros químicos que influyen sobre la respuesta inmune adaptativa. (León y Pareja, 2018.p. 82)

Como se mencionó anteriormente, los componentes celulares se localizan distribuidos en capas, aumentando de forma correcta la defensa del organismo, todos proceden de los

órganos linfoides primarios. Dentro de este grupo se encuentra los granulocitos o también llamados como polimorfonucleados, se caracterizan por la presencia de gránulos en su citoplasma. Los granulocitos compuestos por los eosinófilos, basófilos y neutrófilos, los cuales son un tipo de defensa a nivel sanguíneo y son capaces de liberar citosinas y quimiocinas, proceso de la inflamación. Son de vida media corta, es decir, alrededor de 2 a 3 días. (Sanz *et al.*, 2017, p. 1370)

Los eosinófilos se ubican en el torrente sanguíneo, aunque también se encuentran en las mucosas de las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias. Tiene como principal función proteger frente a infecciones originadas por parásitos, en especial los helmintos. En el caso de los basófilos, se encuentra en pequeñas cantidades en la sangre y en tejidos en caso de inflamaciones. Posee un papel defensivo contra los parásitos. (Sanz *et al.*, 2017, p.1372)

Además, Sanz *et al.*, (2017) afirman que los mastocitos constituyen una de las primeras y más rápidas barreras de defensas, se localiza en tejidos conectivo, en la dermis, cerca de los vasos sanguíneos entre otros sitios. Son células de larga vida, no se presenta en grandes números en el organismo, pero cuando se activan produce la liberación de moléculas tóxicas contra los agentes patógenos. Inician la inflamación y en conjunto con los basófilos y los eosinófilos son responsables de las reacciones severas. (p.1373)

Las células dendríticas forman parte de los componentes celulares de la respuesta inmune innata, se origina en la médula ósea y se localizan mayormente en los tejidos de los seres humanos, especialmente debajo de la piel y de mucosas, encargados de activar a los linfocitos T. Estas células permanecen en un estado inactivo, en las que funcionalmente son muy eficientes, a través de la fagocitosis. Su activación se debe a receptores de superficie o señales intracelulares que provienen del procesamiento de los patógenos, (Sanz *et al.*, 2017, p.1375)

En 1968 por Paul Langerhans identificó las células dendríticas a través de un estudio anatómico de la piel, su nombre proviene por la similitud a las dendritas de las células nerviosas y se origina de las células hematopoyéticas a partir de diferentes vías. Existe muchas formas y realizan diferentes funciones de captura de antígeno. Participan en la defensa inmunitaria y constituye como puente entre las respuestas innata y adquirida. (Kindt *et al.* 2007, p.38)

De acuerdo a Grossman y Porth, (2014), afirma que

Las citocinas son proteínas con peso molecular bajo que funcionan como mensajeros químicos solubles y median la interacción entre las células inmunitarias y tisulares. Forman parte de una red de señales integrada con funciones amplias, tanto en las defensas inmunitarias innata como en las adaptativas. (p.591)

Tabla 1. Clasificación de las citocinas

Funciones	Citocinas
Interleucina- 1 (IL-1).	Es elaborada por macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales activadas en la lesión tisular y la inflamación. Existe dos tipos, IL- α se encuentra vinculado con las membranas celulares y actúa mediante de contactos celulares. La IL- β también forma parte de este grupo, que produce inflamación sistémica, a través de la activación de la ciclooxigenasa- 2 y en la formación de las prostaglandinas E2 asociadas con la fiebre.
Interleucina-4 (IL-4).	Las células T-CD4 son las encargadas de producir IL-4, tiene propiedades antiinflamatorias y actúa sobre linfocitos T Yb, células Natural Killer(NK), induce en la diferenciación de los linfocitos B, además, inhibe la producción de radicales libres de oxígeno.
Interleucina-6 (IL-6)	Es una glucoproteína, secretada por los macrófagos, monocitos, eosinófilos. Produce fiebre y activa el eje hipotálamo-hipofisario adrenal. Tiene una alta importancia en la inducción y la liberación de proteínas de fase aguda por los hepatocitos.
Factor de necrosis tumoral α (TNF α)	Los monocitos, macrófagos y linfocitos T producen los TNF α . Es

	uno de los mediadores precoces y potentes de la respuesta inflamatoria. Activa la coagulación, estimulando la expresión o liberación de moléculas de adhesión, factor activador de plaquetas, glucocorticoides y tiene influencia en la apoptosis.
Interleucina-10(IL-10)	Son sintetizadas en células inmunológicas y tejidos neuroendocrinos. Tiene como función inhibir citocinas pro inflamatorias (IL-6) y estimula el aumento de mastocitos.

Nota: Barros, Kimiko, Machado, Gerola y Salomao. 2011, pp. 137-139.

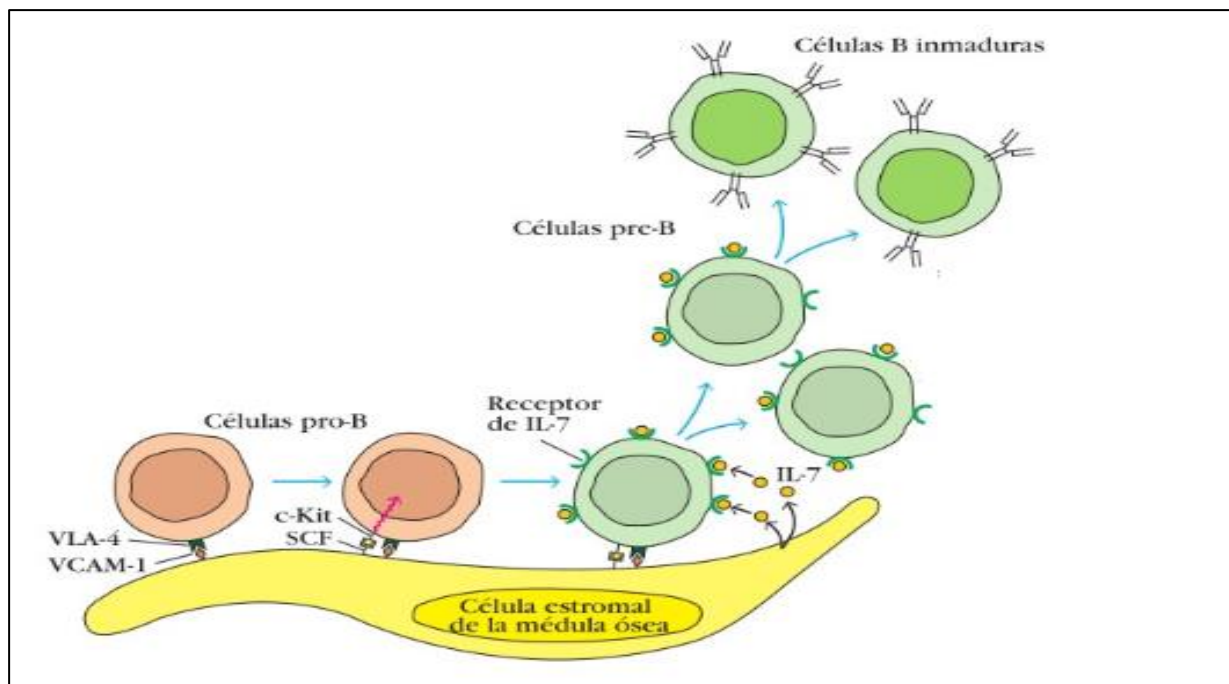
Por último, NK es un componente celular especializado del sistema inmune innato, se caracteriza por sus capacidades citotóxicas e inmunoreguladoras, son la primera línea de defensa frente a infecciones víricas, bacterias, eliminación de células neoplásicas e involucradas en enfermedades autoinmunes, se encuentran como células centinelas debajo de la piel, médula ósea y de forma frecuente en el bazo y representa un 5 al 15% de los linfocitos sanguíneos circulantes. (Sanz *et al.* 2017, p.1376)

Respuesta inmune adquirida

Se desarrolla a partir de la exposición previa de agentes extraños u otro tipo. No solo tiene como característica la capacidad de reconocer y destruir agentes extraños, sino también de distinguir de lo propio y ajeno del cuerpo, asimismo, se manifiesta de manera tardía específica de un antígeno, además posee memoria inmunológica. Posee dos tipos de respuesta, uno es el humoral, la cual, se encuentra mediado por los linfocitos B y, la segunda, es la inmunidad por células, en la que está encargada los linfocitos T citotóxicos. (Grossman y Porth, 2014, p.580)

Estos componentes tienen la función de proteger nuestro organismo mediante receptores específicos clonales de todos los agentes patógenos, pero poseen importantes diferencias en cuanto su origen y función, como es en el caso de los linfocitos T, ocurre en los órganos linfoides primarios, donde se inicia y suceden una serie de estados complejos para expresar sus respectivos receptores de antígenos y tener características fenotípicas y funcionales que la definen como célula madura. Con relación al origen de esas células, los linfocitos B se desarrollan a partir de las primeras 8 a 9 semanas de gestación humana y los linfocitos T a partir de un progenitor indiferenciado pluripotencial. (Sanz *et al.* 2017, p. 1380.)

Figura 4. Proceso de maduración de las células B



Nota: Kindt et al, 2007, p.292.

Los linfocitos B se localizan principalmente en bazo, ganglios linfáticos, amígdalas y médula ósea. conforma el 5- 20% de los linfocitos sanguíneos periféricos. Posee un núcleo esférico, y ocupa la mayor parte del espacio intracelular. Las células B se originan en la médula ósea, su desarrollo se inicia con las células madre linfoide, se diferencian hacia el linaje de célula B distintivo más temprano (células ProB), las cuales se unen a las células estromales, a través de una interacción entre VLA-4 y su ligando VCAM-1. (Kindt *et al.* 2007, p.292)

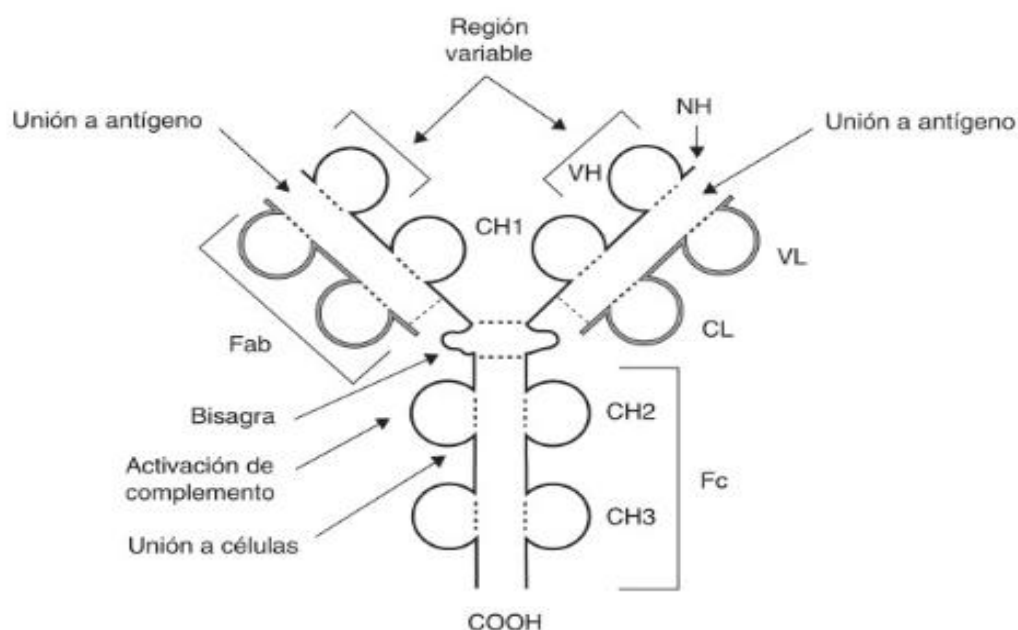
Una vez unidos, un receptor de la célula ProB denominado c-Kit, interactúa con una molécula de superficie conocida como factor de célula madre, seguidamente, la célula ProB se divide y diferenciarse en una célula pre-B. Se producen receptores clonales de antígenos (BCR o receptores de células B) a través del proceso de recombinación somática que consiste en un proceso genético asociado a la diferenciación de los linfocitos B y T. (Sanz *et al.* 2017, p. 1380.)

Por su parte es un mecanismo que controla la diversidad de las inmunoglobulinas, produciendo combinación de distintos segmentos génicos, presentes en las regiones variables de las cadenas ligeras y pesadas que terminan formando un gel funcional responsable de la molécula Ig, de igual forma, existe un segundo proceso: hipermutación somática durante la respuesta de antígenos y terminan permitiendo una mayor afinidad de unión. A medida que

madura la respuesta inmune posee un lugar de cambio de isotipo, a través del segmento variable reordenado y que puede combinarse con cualquiera de los segmentos constante de los anticuerpos, de los cuales dependerá de las características efectoras finales de la molécula Ig secretada. (Merino,2010, p. 303)

Los genes de las cadenas ligeras se une en dos segmentos génicos de la regio variable V (variable) , J (unión) y un segmento constante (C) diferente según se trate de cadenas λ o κ . En cambio, las cadenas pesadas tienen tres segmentos en las regiones variables V, D (diversidad), J y un segmento C distinto de acuerdo al isotipo de cada anticuerpo. En el caso de los seres humanos, la cadena ligera κ depende de una región en el cromosoma 2 que une a los segmentos V, J y C y en la cadena λ están en el cromosoma de 22; los segmentos V, D, J y C de las cadenas pesadas se sitúan en un área del cromosoma 14. (Merino,2010, p. 303)

Figura 5. Estructura de molécula de anticuerpo.



Nota: Merino, 2010, p. 303.

La respuesta humoral es más importante que la inmunidad celular, asimismo, se requiere la presencia de linfocitos B maduros capaces de reconocer antígenos, y que se conviertan en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Para lograr su desarrollo se dan dos respuestas interrelacionadas, pero de forma independiente; respuesta primaria sucede con el encuentro del cuerpo con el antígeno por primera vez. La toxina se procesa en células, que, al asociarse con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en la superficie celular,

seguidamente se activan células T cooperadoras CD4⁺ que inducen a los linfocitos B a proliferar y sintetizar inmunoglobulinas. (Grossman y Porth, 2014, p. 611)

La respuesta secundaria o conocida también como de memoria, exige un rápido aumento de las inmunoglobulinas y se consiguen concentraciones mayores, debido a la disponibilidad de células de memoria. No obstante, en la respuesta primaria, estos linfocitos proliferan y se diferencian en células secretoras de anticuerpos. Una parte de ellas activadas no sufre diferenciación, es decir, permanece intacta para construir reservas de linfocitos de respuesta secundaria, se encuentran disponibles hasta responder correctamente a una exposición de los antígenos. (Grossman y Porth, 2014, p. 612)

Los linfocitos B se clasifican en diferentes subpoblaciones, en la que una de ellas se caracteriza porque reconoce un antígeno extraño en un órgano linfoide secundarios, proliferan e interacciona con linfocitos Th, también realiza un intercambio de los genes que codifican, para una IgM por una IgA o mutaciones puntuales del ácido desoxirribonucleico (ADN) mejorando la afinidad de la inmunoglobulina con el antígeno, colaboran con el timo para poder llevar a cabo su función denominadas convencionales. Existe un tipo que se activa y diferencia directamente a célula plasmática, sin embargo, no realiza cambio de isotipo, posee una vida corta, solo producen IgM, no cooperan con el timo y se llamó inicialmente B1, asimismo, son responsables de la primera defensa rápida contra agentes extraños. (Sanz *et al.*, 2017, p. 1382)

Los linfocitos T son células más relevantes en la acción de dirigir las respuestas inmunes, responsables de la defensa celular específica y se encargan de la defensa frente a bacterias y parásitos con modo de vida intracelular, células infectadas por virus y células tumorales, estos procesos constituyen a la inmunidad mediada por células. Derivan de células troncales linfoides de la médula ósea, pero estos migran al timo, asimismo, se produce en grandes cantidades, pero al pasar de los años disminuye. (Sanz *et al.*, 2017, p. 1382).

Los linfocitos T o células progenitoras pluripotenciales llegan al timo, seguidamente un progenitor tímico temprano se dirige a la corteza y genera un linfocito T diferenciándose de su precursor llamado timocito. Este inicia los procesos de recombinación con células que produce grandes cantidades de interleuquina- 7, el cual, se encarga de la proliferación de los timocitos y asegurar su progresión en su diferenciación. (Sanz *et al.*, 2017, p. 1383)

Las células interaccionan en el estroma del timo aparece en superficie, la cual es el CD20. Seguidamente, el estadio de maduración, los timocitos se ubican en la corteza del timo y comienza a reagrupar el gen de la cadena de TCR, para luego, expresar un pre-TCR en su

membrana. Mientras que se expresa pre-TCR, los timocitos proliferan e induce la expresión de los correceptores (CD4 y CD8). (González, Fernández y Lorenzo, 2005, pp.3-4)

Se clasifica de acuerdo al receptor específico(TCR), son dos tipos, los linfocitos α/β son la población de mayor cantidad de linfocitos T, y puede subdividirse dependiendo de los marcadores de membrana que presente (CD4 o CD8) o de la función que realiza. También, los linfocitos $\gamma\delta$ que se ubica en piel, epitelio intestinal y pulmonar, no expresan marcadores característicos de estos linfocitos, estas interaccionan directamente con proteínas y lípidos de mycobacterias. Además, reconocen alteraciones en las células epiteliales infectadas y actúan de manera similar que las células NK. (González *et al.* 2005, p.3)

Los linfocitos T (CD4⁺) o colaboradores (Helper), reconoce pequeñas cadenas de aminoácidos que pertenecen a los patógenos provenientes del exterior celular (hongos) y son encargados de secretar distintas citosinas (IFN- γ) que dirigen la actuación del sistema inmune. Así mismo, los linfocitos T (CD8⁺) o citotóxicos, reconoce pequeñas cadenas de aminoácidos presentadas por cualquier célula nucleada pertenecientes de patógenos en su interior celular (virus), no obstante, el papel que posee es la eliminación de células a través de sustancias citotóxicas. (Sanz *et al.*, 2017, p. 1383)

Las células T cooperadoras da inicio a las dos respuestas inmunitarias adaptativa, tiene el papel de ser reguladoras en el sistema inmune. Se activa con la interacción del antígeno formando complejos con CMH, y secreta citocinas que influyen en las funciones de los otros componentes del sistema inmunitario, la primera en que se produce es la IL-2, y es responsable de la proliferación y funcionamiento de las CD4⁺ CD8⁺ y de las NK, además se sintetiza en células inflamatorias y permite la migración de los leucocitos. (Grossman y Porth, 2014, p. 613)

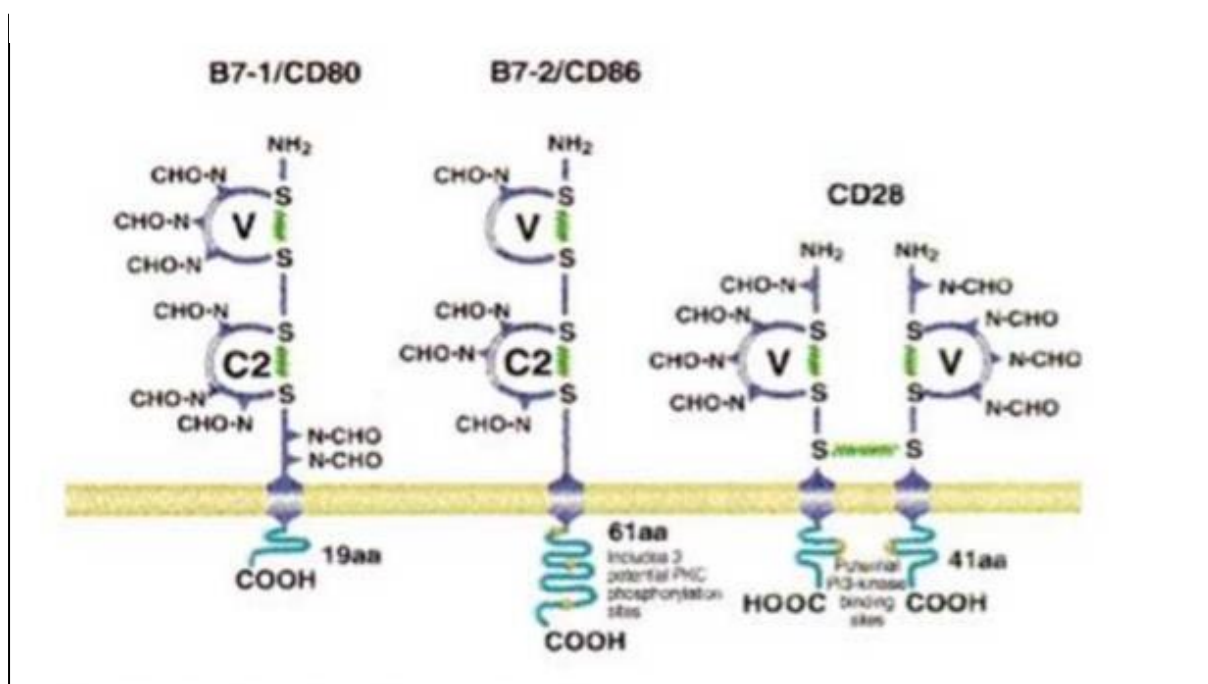
Las citocinas que produce los linfocitos Th se dividen en dos tipos, en Th1 que secretan interlequina-2, interferón γ y factor de necrosis tumoral y ayudan al reclutamiento y activación de los neutrófilos en el lugar afectado. El otro tipo son los TH2 que cooperan en la respuesta humoral, en conjunto con los linfocitos B con su función de secretar anticuerpos, así mismo, para limitar la respuesta entre TH1 y TH2 depende del tipo de patógeno. (González *et al.* 2005, p.5)

Las células citotóxicas son las encargadas de vigilar las células del organismo y destruir agentes patógenos, destruyen células blanco, tiene importancia en el control del virus relacionado con la multiplicación y en las bacterias intracelulares, ya que los anticuerpos no logran penetrar la membrana de las células vivas. Otro tipo de células T son las

reguladoras(CD4+CD25+) que permite controlar la respuesta inmune, es decir lo suprime inhibiendo la proliferación de diversos linfocitos con potencial lesivo. (Grossman y Porth 2014, p. 613)

Los linfocitos CD8 reconoce a péptidos extraños provenientes del interior celular, a través de TCR, sin embargo, se relaciona con la eliminación de células infectadas por tumores. Las células T reguladoras inhibe los linfocitos TH, mediante de cooperaciones celulares como en la secreción de citocinas inhibitorias IL-10 y factor de crecimiento transformante, no obstante, no se encuentra claro cómo funciona en las respuestas específicas, pero se sospecha que interviene en la tolerancia a los antígenos de la dieta y en la aceptación de trasplantes. (González *et al.*, 2005, p.5)

Figura 6. Estructura de CD28 y sus ligando



Nota: (Saavedra 2013, p. 361)

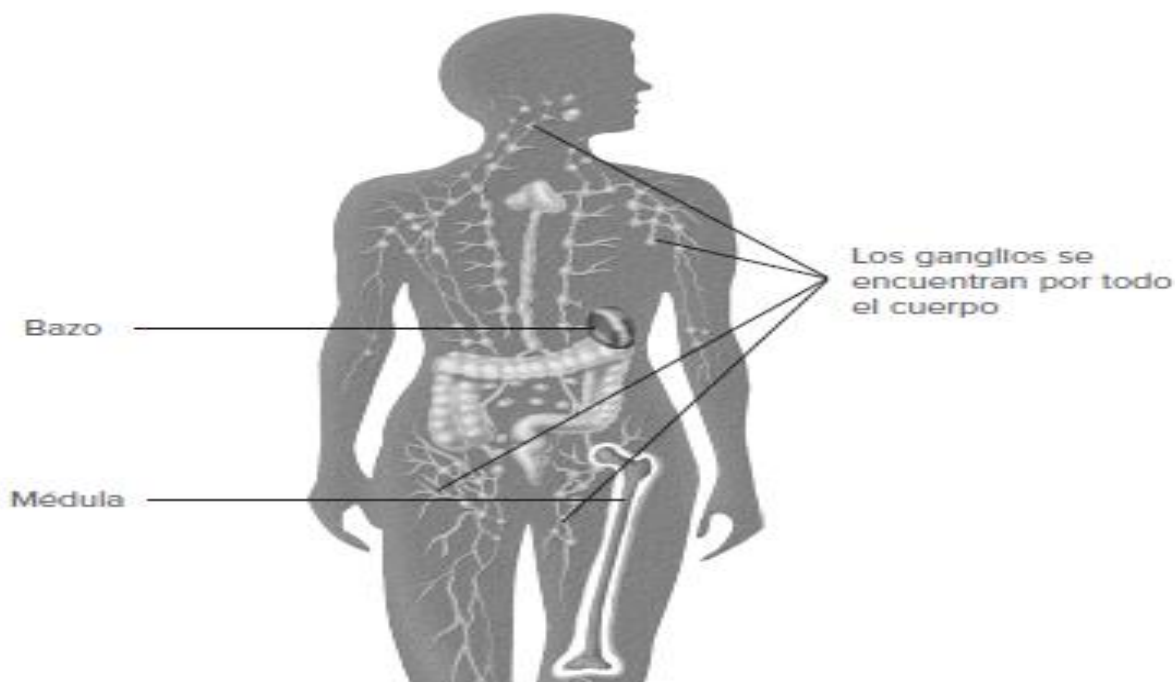
Por su parte, Saavedra (2013) afirma que

La molécula CD28 es uno de los receptores coestimuladores mas importantes descritos en células T, esencial para la completa activación de estas células. se expresa en la superficie de las células T como un homodímero estabilizado por un puente disulfuro, además se une a ligando conocidos como CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2). (p.360)

Asimismo, como coestimuladores tiene tres importantes funciones, en la que se incluye la activación de los linfocitos T vírgenes, estimula la producción de IL-2, por último, permite la supervivencia de las células T. No obstante, la unión con B7 con esta molécula, forma el principal grupo de receptores/ moléculas involucradas en el proceso de coestimulación de los linfocitos T, en el que comprende receptores ligando, un ejemplo es el, el antígeno 4 de células T citolíticas (CTLA-4), el cual es un receptor inhibidor que se presenta cuando existe la activación del linfocito (Saavedra, 2013, p. 361)

Los Linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias, malignas derivadas de linfocitos, estos se mueven por todo el organismo por medio del torrente sanguíneo y de los vasos linfáticos, el linfocito se convierte en células cancerosas pueden permanecer limitados a un solo ganglio o extenderse a la médula ósea, e incluso a cualquier otro órgano. Los dos tipos de linfomas conocidos comúnmente como enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin.

Figura 7. Órganos linfoides



Nota: Leukemia, Lymphoma Society, 2014, p.1.

Linfoma de Hodgkin

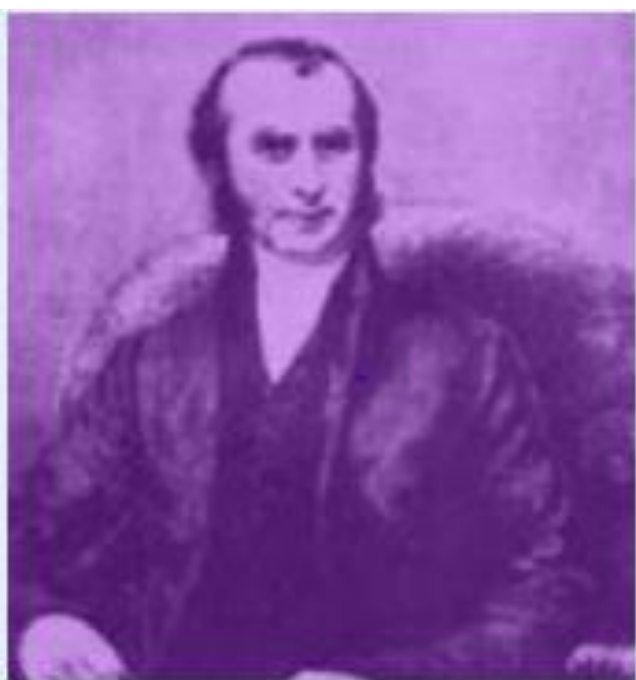
Esta enfermedad fue descrita por Thomas Hodgkin en 1832, la cual la clasificó dentro de los linfomas, el origen de las células neoplásicas que la caracteriza, no está totalmente

definida, debido a que presenta una expresión inconstante de antígenos específicos para un linaje celular determinado, también presenta características linfoides, puede verse como una enfermedad monoclonal maligna del linfocito B del centro germinativo de los ganglios linfáticos. (Gómez y Gutiérrez, 2012, p.118)

Es importante mencionar lo citado por, Gómez y Gutiérrez (2012), donde afirman:

“Este linfoma es una enfermedad maligna y linfoproliferativa que representa el 1% de las neoplasias malignas que se diagnostican, al año en Estados Unidos, en donde se reconocen casi 8500 casos nuevos al año”. (p.118)

Figura 8. Thomas Hodgkin



Nota: Fresquet, 2010, p.1.

Esta patología presenta una característica muy propia, la cual es que se encuentra con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes, y después de los 60 años, en ocasiones puede darse a cualquier edad, pero si es casi seguro que no da antes de los tres años, en países en vías de desarrollo, la afección es menos común, y los casos que se presentan se dan más que todo en niños varones y suelen observarse formas histológicas más activas. (Gómez y Gutiérrez, 2012, p.118)

No se puede precisar la causa de dicha enfermedad, pero si se ha mencionado que se presenta por un origen infeccioso viral como el virus de Epstein- Barr (EBV), citomegalovirus, herpes simple tipo 2 y retrovirus, sin embargo, la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) tiene mayor riesgo para el desarrollo de LH, además se presenta en personas con alguna predisposición por algún factor genético o con antecedentes de mononucleosis. La deficiencia en la inmunidad natural y la desnutrición, son algunos factores que también se han considerado, que tienen relación con la presencia de dicha patología, pero aun no es tan cierto. (Gómez y Gutiérrez, 2012, p.118)

Los pacientes que padezcan LH, presentan manifestaciones clínicas, la más frecuentes son las del crecimiento de ganglios linfáticos, pero se evidencia luego de varios meses en el espacio supraclavicular izquierdo, no obstante, puede aparecer en otros lugares como en la región axilar. Asimismo, los sudores nocturnos repetidos y pérdida de peso más del 10% durante los 6 meses previos al diagnóstico. (Gómez y Gutiérrez, 2012, p.119)

Tabla 2. Factores de buen y mal pronóstico en la enfermedad de Hodgkin

Factores de buen pronóstico	Factores de mal pronóstico
VSG<50 mm/h	VSG> 50 mm/h
Edad<45 años	Edad >50 mm/h
Tipos histológicos típicos: <ul style="list-style-type: none"> • Predominio linfocitario. • Esclerosis nodular 	Tipos histológicos típicos: <ul style="list-style-type: none"> • Celularidad mixta. • Disminución linfocitaria
Menor cantidad de células de Reed-Sternberg	Abundantes células de Reed-Sternberg
Ausencia de síntomas B	Presencia de síntomas B
Menos de tres sitios afectados.	Sexo masculino
Ausencia de adenopatía tipo bulky(voluminosa)	Enfermedad de tipo bulky (voluminosa):ensanchamiento del mediastino o adenopatía>10 cm

Nota: Gómez y Gutiérrez, 2012, p. 119

Para diagnosticar la presencia de esta enfermedad, se requiere aplicar una biopsia de los ganglios, en donde se pueden identificar la célula de Reed Sternberg (R-S), las cuales son células grandes binucleadas con nucléolos eosinofílicos separados por un espacio claro de membrana nuclear engrosada, rodeada de un componente celular polimorfo y alteraciones de la

estructura ganglionar. Rye (1966), basándose en Lukes y Butler, divide esta enfermedad en dos grupos mayores; uno denominado linfocitario nodular no mediastinica comúnmente indolente de diseminación extra ganglionar y el otro grupo típico con cuatro variedades histológicas, donde predomina el linfocitario, celularidad mixta esclerosis nodular depleción linfocitario. (Gómez y Gutiérrez, 2012, p. 119)

Un tercio de los pacientes presenta los síntomas mencionados y fiebre de origen desconocido, sin embargo, puede incluirse manifestaciones inusuales como prurito intenso sin causa conocida e incluso en trastornos cutáneos como eritema nodoso o degeneración cerebelar paraneoplásica; síndrome nefrótico y dolor en ganglios linfáticos luego de la ingesta de alcohol. En la valoración de los pacientes con esta enfermedad, se inicia con anamnesis y exploración física, en el que se debe observar los ganglios linfáticos periféricos y en el tamaño del bazo. (Harrison *et al.*, 2017, p.934)

A través, de la técnica de inmunohistoquímica, la definición diagnóstica del LH clásico es que las células de R-S, los biomarcadores CD30, CD15 deben salir positivos y negativos para CD45. Los linfocitos T rodean estas células, esto ha promovido cambios importantes en el conocimiento de la biología del LH, ya que muchos habían sido clasificados como LH, pero forman parte de los linfomas no Hodgkin. Las características importantes de la inmunohistoquímica es la expresión del CD30 y CD15, aunque no son específicos de las células R-S, pero si son positivas en la mayoría de los casos. (Lara y Ortiz, 2009, p.38)

Siempre que haya dudas clínicas, se debe analizar el caso con el patólogo, en ocasiones, con varios de ellos antes de seguir adelante con el estudio y el tratamiento; la coincidencia entre patólogos con relación al diagnóstico debe ser superior a 90%. La función del sistema inmune de los pacientes con esta patología es deficiente, como también las alteraciones son variadas, incluyendo los trastornos de la respuesta de linfocitos T. Además, suele presentar deficiencia en la función de los monocitos y macrófagos, como también los fenómenos autoinmunes con difusión de linfocitos B. (Jaime y Gómez, 2012, p. 120)

Ante este panorama, desde el punto de vista clínico, las alteraciones inmunológicas tienen poca trascendencia y tienden a desaparecer con el tratamiento, o bien pueden empeorar con el progreso de tumor; en ocasiones se observa anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmune, como además la presencia de Herpes Zoster aumenta. En ocasiones, puede producirse manifestaciones poco frecuentes como ardor intenso y efectos paraneoplásicos. (Harrison *et al* 2017, p. 934)

La estadificación de los LH debe basarse en datos anatómico por los cambios de la enfermedad, es una herramienta importante para la selección ideal del tratamiento, su intensidad y el resultado óptimo. Los pacientes que padezca la enfermedad en etapa temprana tiene mejor pronóstico , en el caso de que el LH se encuentre avanzada se utiliza el Índice Pronóstico Internacional que adjudica un punto para el sexo masculino, edad avanzada, (>45 años), enfermedad en etapa IV, albúmina sérica <4 g/100 mL, hemoglobina <10.5 g/100 mL, recuento de leucocitos $\geq 15\ 000/\mu\text{L}$ y recuento de linfocitos <600/ μL , o <8% del recuento de leucocitos. (Harrisson *et al* 2017, p. 934)

El tratamiento de Linfoma Hodgkin va a depender del tipo, etapa y la resistencia de la patología al tratamiento, así mismo, se aplica radioterapia en el campo afectado con quimioterapia, no obstante, en pacientes con etapa avanzada no se beneficia con la radioterapia combinado con quimioterapia, sin embargo, en etapa temprana se relaciona a un riesgo de toxicidad tardía, como es la formación de neoplasias o enfermedad cerebrovascular prematura. (Harrisson *et al.*, 2017, 934)

La quimioterapia usual para tratar el LH en Estados Unidos es ABVD (Doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), se administra en semanas alternas y cada ciclo incluye dos tratamientos. Pacientes con bajo riesgo el régimen de cuatro a seis ciclos, sin radioterapia ha obtenido buenos resultados. Existe riesgo de una leve recaída por la administración de quimioterapia por cuatro ciclos seguidamente con radiación en el campo afectado (Harrisson *et al.*, 2017, 934)

El fármaco que ha sido aprobado por la FDA para LH es el Bretuximab es un anticuerpo conjugado que se administra por vía intravenosa, este se utiliza luego del fracaso con quimioterapia o en los pacientes no tienen las condiciones que se requiere el autotransplante de células madres, sin embargo, se combinó con Doxorubicina, bleomicina y dacarbazina en etapa avanzada, mostrando resultados favorables. (Leukemia, Lymphoma Society, 2014, p.16).

Linfoma No Hodgkin

Es una enfermedad neoplásica, también llamada linfoma maligno, tiene origen en linfocitos anormales localizados en los ganglios linfáticos y tiende a propagarse en sitios como el hígado, bazo y medula ósea. Se desconoce su causa, pero se han relacionado el virus de Epstein-Barr, en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana, e incluso se han reportado cierta relación con infecciones del *Helicobacter pylori*. (Grossman y Porth, 2014, p.1356).

Los LNH, es la proliferación neoplásica de células linfoides, que se extienden por todo el organismo, dos terceras partes de estas se presentan como linfadenopatía persistentes, periféricas e indoloras, generalizadas, sin embargo, los LNH, se presenta mayormente como enfermedad extra ganglionar lo cual puede presentar error en el diagnóstico. En pacientes que no se preocupan por el crecimiento ganglionar asintomático, la situación se agudiza, ya que puede aumentar el riesgo de que la enfermedad avance. (Alcocer *et al.*, 2014, p. 232)

Los linfomas extraganglionares forman parte de un grupo de enfermedades, que nacen en un órgano diferente al ganglio linfático, puede permanecer en forma limitada. La OMS, reconoce 30 diferentes subtipos de LNH, de los cuales menciona el de las células B difuso, como el más común, con un 33% de los casos diagnosticados, además con un 80% de los más agresivos; con un alto grado de malignidad y un crecimiento rápido. En adultos jóvenes es muy frecuente estos linfomas. (Alcocer *et al.*, 2014. p 233)

Este tipo de LNH, es muy difícil de diagnosticar, pero es una de las únicas formas de ayuda al paciente, el método más sensible para el diagnóstico es la tomografía por emisión, aun así, el más eficaz es la aplicación de la biopsia, ya sea del ganglio linfático o del tejido afectado, como también un diagnóstico a tiempo es fundamental para obtener buenos resultados en el paciente. (Alcocer *et al.* 2014. P.234)

El LNH difuso de células B grande es una entidad heterogénea que muestra múltiples presentaciones clínicas, condicionadas por el subtipo histológico, estudio y localización primaria. Su morfología se compone de células grandes (núcleo del doble del tamaño de un linfocito normal, usualmente más grande que el núcleo de un macrófago), con vesícula, citoplasma, basófilo y fracción de proliferación moderadamente elevada. (Alcocer *et al.* 2014. p.234)

Este mal se ha incrementado a nivel mundial, hasta se asemeja a una epidemia, en Estados Unidos, cada año se diagnostican 65500 nuevos casos, los linfomas son el séptimo cáncer más común y la tendencia sigue en aumento. En el 2010, en dicho país, murieron 20200 personas, por esta enfermedad. La población hispana, ocupa el octavo lugar en muertes por esta enfermedad en mujeres y la séptima causa de muertes en hombres (Alcocer *et al.*, 2014 p.236)

Los casos de linfoma no Hodgkin, se presentan en mayor cantidad en varones que en mujeres; es probable que se presente en los hombres después de los 3 años, pero con mayor incidencia en edades 45 a los 65 años. Existen varios tipos de ellos, una de las clasificaciones

es la rapidez con que propaga el cáncer, estos se agrupan de acuerdo a como lucen las células, tipos de glóbulos blancos del cual se originan y otro es si existe o no cambios en el ADN en las células tumorales. (Alcocer *et al.*, 2014, p.236)

Los linfomas no Hodgkin pueden detectarse cuando un tipo de glóbulos blancos llamados células T O B, los cuales se hacen anormales, las células se dividen una y otra vez, con ello se aumenta el número de anormales, estas pueden distribuirse a todo el cuerpo. El paciente con linfoma, requiere estudios de laboratorios y gabinete para conocer mejor el grado de diseminación de la enfermedad. Al inicio son suficientes la biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y examen general de orina, además de radiografías del tórax. (Gómez y Jaime, 2014, p.126)

La fisiopatología del LNH se desconoce, pero la mayoría de los tipos existentes se originan en los linfocitos B y los demás en linfocitos T o células natural Killer, e incluso, afecta a células madres, es decir, va a depender de la célula que afecta y se da a partir de una lesión en el ADN de un linfocito progenitor, aunque se da en uno, este, produce una transformación maligna y con ello una proliferación descontrolada, finalmente, la acumulación de estas células resulta una masa tumoral ubicándose en ganglios linfáticos. (Leukemia y Lymphoma Society, 2016).

Las manifestaciones clínicas del LNH depende del tipo y etapa de la enfermedad, en el momento del diagnóstico los linfomas poco activos, logran esparcirse y es frecuente que la medula ósea sea afectada. Aunque el signo más común es el agrandamiento de uno o varios ganglios linfáticos, sin embargo, fiebre sin explicación, sudores nocturnos excesivos, pérdida de apetito y de peso, sin explicación alguna, no obstante, algunos pacientes no presentan síntomas, o puede confundirse con otras patologías, por lo que se debe realizar los diagnósticos adecuados. (Grossman y Porth, 2014, p.753).

El conocimiento de la formación y del desarrollo de los LNH permite precisar y separar los grupos específicos que existe, de acuerdo a su localización características clínicas, genéticas y moleculares y en la aproximación a la estirpe que contribuye a mejorar las tasas de respuestas y la supervivencia. Cabe destacar que diversas manifestaciones de forma primaria en distintas ubicaciones, en las que destacan las gástricas y del sistema nervioso que imponen establecer tratamientos precisos en sitios de manifestaciones del linfoma. (Pérez *et al.* 2018, p.189)

Clasificación

La clasificación debe ser reproducible y clínicamente notable, de tal forma que, los resultados del tratamiento puedan compararse. Al pasar de los años, se han realizado estudios, en los que ha conllevado que se pueda dividir de acuerdo al grado bajo o alto de malignidad, supervivencia prolongada o corta, e incluso si es curable o no curable con quimioterapia. Pero en el año 1994 se propuso una nueva clasificación denominada REAL (que en siglas en inglés significa Revised European-American Lymphoma Classification), en la que se basa en criterios como morfología, inmunofenotipo, equivalente celular normal y características clínicas. (Jaime y Gómez, 2012, p.124).

Tabla 3. Subtipos de linfoma no Hodgkin (clasificación de la OMS)

Origen de la célula.	Tumor.
Tumor de precursores de linfocitos B	Linfoma/leucemia linfoblástica de precursores de linfocitos B
Tumores de linfocitos B maduros.	Linfoma folicular. Linfoma de células del manto. Linfomas difusos de linfocitos B grandes (incluido linfoma de linfocitos B grandes mediastínicos y linfoma de derrame primario) Linfoma de Burkitt.
Tumor de precursores de linfocitos T	Linfoma/leucemia linfoblástica de precursores de linfocitos T
Tumores de linfocitos T maduros	Leucemia prolinfocítica de linfocitos T Leucemia linfocítica granulosa de linfocitos T Leucemia agresiva de linfocitos NK Linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto (HTLV 1-positiva) Linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T, de tipo nasal Linfoma de linfocitos T de tipo enteropatía Linfoma de linfocitos T γ - δ hepatoesplénico Linfoma de linfocitos T de tipo paniculitis subcutánea Micosis fungoide/síndrome de Sézary Linfoma anaplásico de células grandes, linfocitos T/nulos, de tipo cutáneo primario Linfoma anaplásico de células grandes, linfocitos T/nulos, de tipo sistémico primario Linfoma de linfocitos T periféricos, no caracterizado de otra manera Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T

Nota: Portlock, 2012.

En estos últimos tiempos, los linfomas no Hodgkin, también se clasifican de acuerdo a su origen celular, los cuales son:

Linfomas de bajo grado

En esta categoría se incluyen tres tumores:

I. Linfoma linfocítico de células pequeñas, es aquel que constituye el casi 10% de los LNH, y es el único linfoma de bajo grado que no tiene arquitectura folicular, con un margen de afectación de 1.2, con más frecuencia en negros, que en personas blancas. (Jiménez, Jiménez 1998.p.448-449)

II- El linfoma folicular con predominio de células hendidas pequeñas. Presentan un patrón de agrupación nodular y constituye un 5 % en los negros y un 11% en los blancos y como se dijo antes es más propenso en los varones. (Jiménez, Jiménez 1998.p.448-449)

III – El linfoma folicular mixto, constituye un 5% de los linfomas y afecta en mayor grado a los negros, sin diferencia notable en varios sexos. Se ha descrito mediante estudios inmunológicos, que este tipo de linfomas, presentan exceso clonal en la sangre periférica, donde circulan células que derivan de la clona neoplásica; esto puede servir como parámetro para así detectar la respuesta terapéutica como también el grado de recurrencia en forma temprana, de esa forma manejar la situación en forma efectiva. (Jiménez, Jiménez 1998.p.448-449)

Linfoma de grado intermedio

Este linfoma se trata de un tumor raro, el constituye solo un 2.6% de los LNH, las células son grandes, con núcleos hendidos, las mitosis son abundantes, se dan tendencias evolutivas, hacia los linfomas difusos, es más severo que otros linfomas. El linfoma de la zona del manto, fue introducido en 1982, por Weisemberg y colaboradores, se basa en una variedad de linfoma difuso de células pequeñas y hendidas, es tipo B; existen dos clasificaciones, la MD Anderson y la de Europa, esta última la separan en: 1- nodular con centros germinales residuales; 2- nodular sin centros germinales residuales; 3- nodular sin centros germinales residuales y patrón folicular primario y 4- difuso con o sin centros germinales residuales. Este último es el más frecuente y agresivo o el peor pronóstico (Jiménez, Jiménez, 1998, p. 449)

Linfoma de alto grado

Este linfoma es inmunoblástico de células grandes y son tipo T, son infratimicas, inmaduras, exhiben un alto grado de mitosis, pueden presentarse con un aspecto plasmocitoide, por lo que denominan inmunoblastos B. estas son mucho más grandes que los linfocitos pequeños, poseen núcleos grandes y redondos. Esta trata de una entidad Clinicopatológica, la cual la relacionan con la leucemia linfoblástica aguda de células T. Tienen un tamaño bastante uniforme, con escaso citoplasma, el núcleo algo mayor que los linfocitos pequeños, la cromatina nuclear es delicada y finamente distribuida, los núcleos son pocos llamativos o ausentes. (Jiménez y Jiménez, 1998, p.441)

Usualmente, el tratamiento uniforme de pacientes con linfoma no Hodgkin ha sido impedido por la falta de un sistema uniforme de clasificación. En 1982, se publicaron los resultados de un estudio de consenso bajo el nombre de working de formulation(formulación de trabajo), la cual combinaba los resultados de seis sistemas importantes de clasificación en una sola. Esto permitió la comparación de estudios de diferentes instituciones y países, como se puede observar en la clasificación de Rappaport, que ya no es usada. . (Jiménez y Jiménez, 1998, p.441)

Según se ha ido investigando el linfoma no Hodgkin y sus diagnósticos histopatológicos, ha llegado a ser más sofisticado el uso de técnicas genéticas e inmunológicas, se ha descrito un cierto número de entidades patológicas nuevas. También se ha modificado la manera de entender y tratar muchos de los subtipos patológicos descritos anteriormente. (Jiménez y Jiménez, 1998, p.441)

La modificación a la clasificación REAL, por la OMS reconoce tres categorías principales de malignidades linfoides basándose en la morfología y el linaje celular: neoplasma de células B, neoplasma de células T, células mortíferas naturales (MN), y el linfoma no Hodgkin. Los linfomas y las leucemias linfoides caen bajo esta clasificación, porque tanto las fases sólidas como las circulantes se encuentran en muchos neoplasmas linfomas y la distinción entre ambas es artificial. Dentro de las categorías de células B y células T, se reconocen dos subdivisiones: neoplasmas precursores que corresponden a los estadios más tempranas de diferenciación y los neoplasmas más duros diferenciados. (Arredondo y Amores, 2009, p.3)

La clasificación REAL actualizada de la OMS.

A- Neoplasma de Células B

1—Neoplasma precursor de células B: leucemia linfoblástica precursora aguda de células B.

2—Neoplasma periférica de células B.

a- Leucemia linfocítica crónica de células B y linfoma linfocítico pequeño de células B

b- Leucemia prolinfocítica de células B

c- Linfoma/ inmunocitoma linfoplasmacítico

d- Linfoma células de manto.

e- Linfoma folicular.

f- Linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo (MALT)

g- Linfoma nodal de zona marginal de células B.

h- Linfoma esplénico de zona marginal

.i- Linfoma de células pilosas.

j-Plasmocitoma y mieloma de células plasmáticas.

k-Linfoma de células B grandes difuso.

l-Linfoma de Burkitt.

B—Neoplasma de células T y de supuestas células MN.

1-Neoplasma precursor de células T: leucemia linfoblástica aguda de células T y LBL.

2-Neoplasmas de células mortíferas naturales (MN) y células T periféricas.

a-Leucemia linfocítica y leucemia prolinfocítica crónica de células T.

b-leucemia linfocítica granular de células T.

c-Micosis fungoides y síndrome de Sezary.

d-Linfoma periférico de célula T, sin alguna otra caracterización.

e-Linfoma hepatoesplénico de células T, gamma y delta.

f-Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de células T.

g-Linfoma estranodal de células T y célulasMN, tipo nasal.

h-Linfoma intestinal de células T de tipo enteropático.

i-Linfoma y leucemia de células T en adultos.

j-Linfoma anaplásico de células grandes, tipos sistémica primario.

k-Linfoma anaplasico de células grandes, de tipo cutáneo primario.

l-Leucemia agresiva de células MN.

A—Linfoma de Hodgkin.

1- Linfoma de Hodgkin nodular abundantes en linfocitos.

2- Linfoma de Hodgkin clásico.

a- Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.

b- Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.

c- Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos.

Linfoma difuso de células B grandes. (LBDCG)

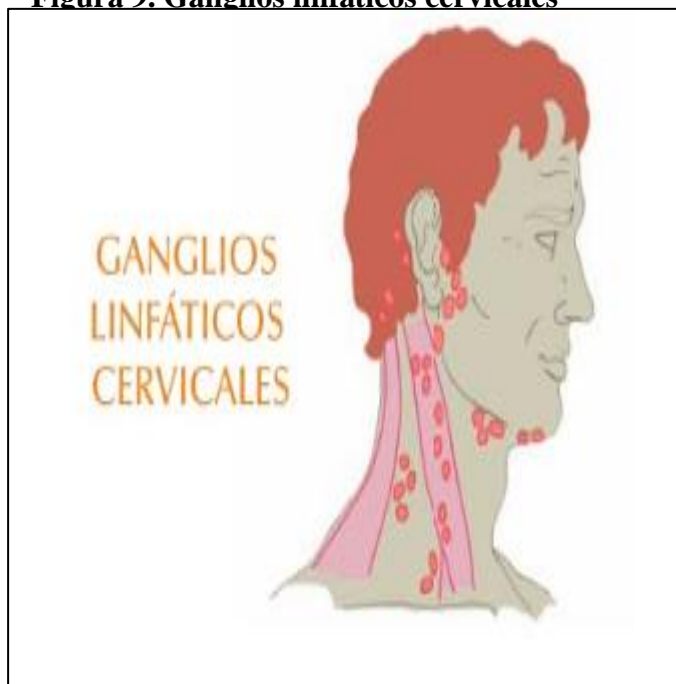
Es la variedad que presenta mayor frecuencia de todos los tipos de linfomas, con un 33% de los casos, además, compone la mayor parte de los casos de linfomas agresivos o de grado intermedio de malignidad, la población mediana afectada es de 64 años mayormente en mujeres y su frecuencia es de 25% en niños y se denomina así porque se origina en las células B, las células tumorales son linfocitos de gran tamaño y posee un patrón difuso de invasión de los ganglios linfáticos. (Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo y loscalzo, 2017, p. 930)

Es una patología sistémica, que afecta y se extiende por todo el organismo., las vías de diseminación son por proximidad, es decir, invade órganos y tejidos, en el cual donde crece el tumor, es a través de conductos linfáticos, así mismo, pueden circular por la sangre y establecerse en cualquier otra zona o afectar difusamente la médula ósea. El 60 % de la población afectada presenta diseminación. (Serna, 2011, p.21)

Es un linfoma que surge de una célula B madura que comúnmente está compuesta por células que se parecen a centroblastos. La patogénesis molecular, es un proceso de múltiples etapas y que posee lesiones genéticas específicas (reordenamientos de BCL-6) y alteraciones moleculares. No obstante, resulta en la transformación y expansión de un clon maligno de células B germinales. Los eventos oncogénicos son caracterizados por lesiones genéticas adquiridas (reordenamiento de MYC), que se asocia con otros tipos de LH. Es importante mencionar, que la generación de esta patología en el contexto por VIH es poco conocida, pero se cree que existe estimulación crónica de células B que conduce a la pérdida de control de virus transformadores, en particular el EBV. (Pérez *et al.*, 2018, p.198)

Las manifestaciones características de LBDCG, es que se presentan con un tumor con aparición reciente, en una o más regiones ganglionares o en cualquier otra ubicación; es de fácil detección en el caso de que es palpable el abultamiento, pero puede no producir dolor, las zonas afectadas son en los ganglios linfáticos cervicales y abdominales, por lo que es importante realizar una biopsia para su identificación. Puede presentarse tumoraciones internas, que no se perciben con facilidad, como es en el caso de los ganglios retroperitoneales con síntomas de dolor, malestar o síntomas de compresión. (Serna, 2011, p.21)

Figura 9. Ganglios linfáticos cervicales



Nota: Serna, 2011, p.19.

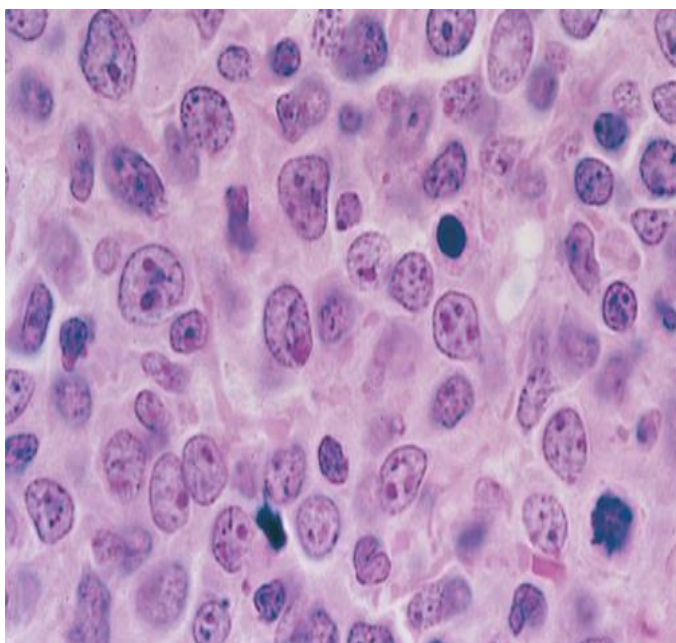
Figura 10. Adenopatía cervical por linfoma



Nota: Serna, 2011, p.28.

El diagnóstico puede establecerse con seguridad por un hematopatólogo experto, puede aparecer como un proceso primario de los ganglios linfáticos o bien como un linfoma extraganglionar, la mitad de la población afectada tiene una afectación fuera de los ganglios al momento del diagnóstico, los cuales son en médula ósea y tubo digestivo, aunque puede afectar todos los órganos, lo que es necesario realizar biopsias. (Jameson et al, 2017, p. 930)

Figura 11. Linfoma difuso de linfocitos B grandes



Nota: Jameson et al. 2017, p.930.

Linfoma del Manto

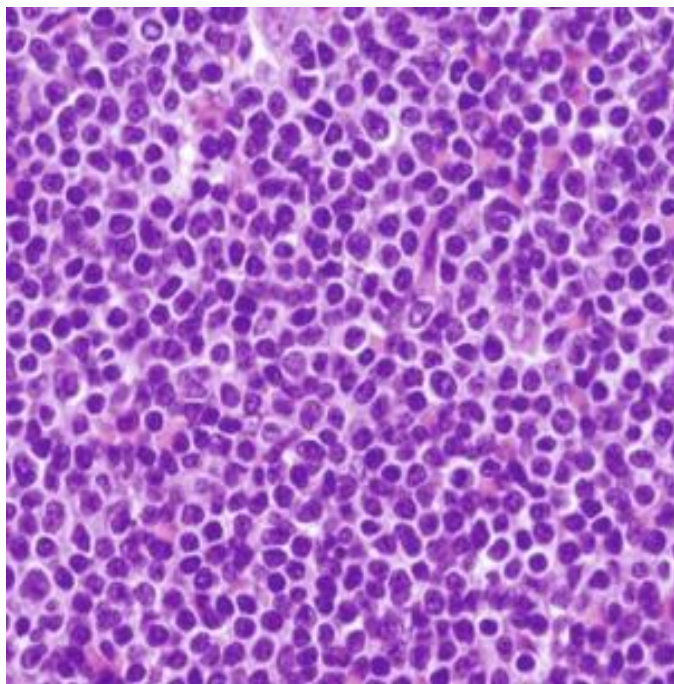
Es el resultado de una modificación canceroso, de un linfocito B en el interior de un ganglio linfáticos, aunque la mayoría se originan en células B, que no han pasado a través de un centro germinal y que se encuentra en el borde exterior del folículo de este órgano secundario denominado zona del manto. Estas células transformadas, se proliferan y se multiplican de manera descontrolada y se acumulan, ocasionando el agrandamiento de los ganglios linfáticos, seguidamente pueden entrar al torrente sanguíneo y diseminarse en otras zonas como en médula ósea. (Leukemia and Society, 2018, p.1)

La mayoría de los casos están compuestos por células linfoides pequeños a medianos, con núcleos irregulares o hendidos, pero puede varias desde pequeños linfocitos más irregulares (imitando los centrocitos) e incluso a mezclas de células pequeñas y grandes. Cuando hay derrames en serosas, las características citológicas de las células tumorales son similares a las observadas con la afectación en la sangre periférica. (Pérez *et al.*, 2018, p. 203)

La patología se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores, aproximadamente de 65 años, alrededor de los pacientes presenta una lesión genética que afecta el cromosoma 11 y 14, se desprende e intercambia posiciones. Los pacientes presentan complicaciones que se observan debido a la progresión de la enfermedad, como es la deficiencia de células sanguíneas (neutropenia), provocadas por la proliferación de este linfoma en la médula ósea, eliminando así, las células sanguíneas normales; en el caso de ser extraganglionar, puede producir complicaciones gastrointestinales, ocasionando pólipos en el intestino delgado dando la proliferación de células malignas. (Leukemia and Society, 2018, p.2)

La mitad de los pacientes con linfoma de manto, presenta síntomas en el momento del diagnóstico, la otra parte son asintomáticos. Tiene una evolución clínica heterogénea, que manifiesta adenomegalias periféricas, un 20-25 % de los pacientes con morfología nodular evoluciona a formas blasticas y se asocia a una supervivencia corta ya que la supervivencia media varía entre 3 a 5 años con pacientes tratados con quimioterapia. (Navarro y García, 2015, p. 554)

Figura 12. Linfoma de células de manto



Nota: Younes y Coiffier, 2013, p.3.

Linfoma Burkitt

Se caracteriza por ser sumamente agresivo caracterizado por la translocación y desregulación del gen c-MYC en el cromosoma 8, y como es mencionado se reconocen tres formas clínicas: la endémica, esporádica y la asociada con inmunodeficiencia. Estos tienen una misma histología y comportamiento clínico, lo que los diferencia es la epidemiología y manifestaciones clínicas. (Pérez *et al.*, 2018, p.205)

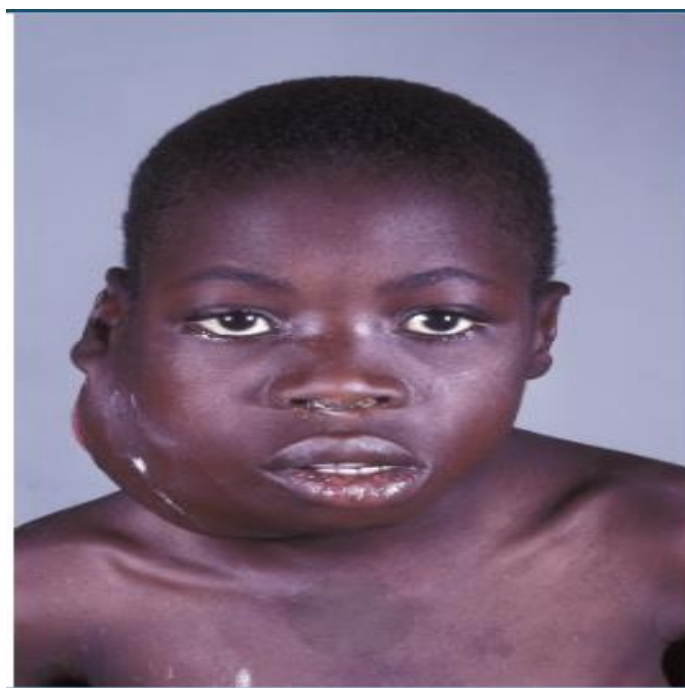
Es una patología poco frecuente que representa el 1% de los linfomas no Hodgkin y con un 30 % en frecuencia en niños, aunque la mediana de edad que afecta en adultos es de 25 a 35 años. Muestra un rápido crecimiento tumoral y, a menudo los pacientes presentan tumoraciones en las áreas abdominales, mesentérico y retroperitoneales, no obstante, la linfadenopatía periférica se demuestra poco y tiene una alta tasa de proliferación (Jameson *et al.*, 2017, p.931)

El diagnóstico del linfoma de Burkitt se basa en la histomorfología, en que el tejido tiene una característica o un aspecto parecido a un cielo estrellado, su apariencia se debe a un patrón repetitivo de linfoblastos de tamaño medio con macrófagos. Cabe destacar que estas células tumorales poseen una tasa de proliferación muy alta, en el que prácticamente el 100 % de los tejidos se mancha positivamente con el anticuerpo monoclonal Ki67. Este tipo su forma endémica se da con frecuencia en África, presentando típicamente un agrandamiento rápido de la mandíbula o tumores óseos faciales. (Ninkovic y Lambert, 2017, p.4)

Inicialmente se pensaba que era un sarcoma de la mandíbula, pero se dio a conocer que se trataba de una forma distinta de LNH, su peculiar epidemiología llevó al descubrimiento del Virus Epstein Barr y de la importancia de las enfermedades virales. El EBV desempeña un papel en la patogénesis de este linfoma por translocación cromosómica. Además, las células del linfoma de Burkitt derivan de las regiones centrales germinales de los ganglios linfáticos, proliferan rápidamente convirtiéndose en centroblastos que se diferencian en centrocitos por una hipermutación de la variable genética de la inmunoglobulina. (Ninkovic y Lambert, 2017, p.4)

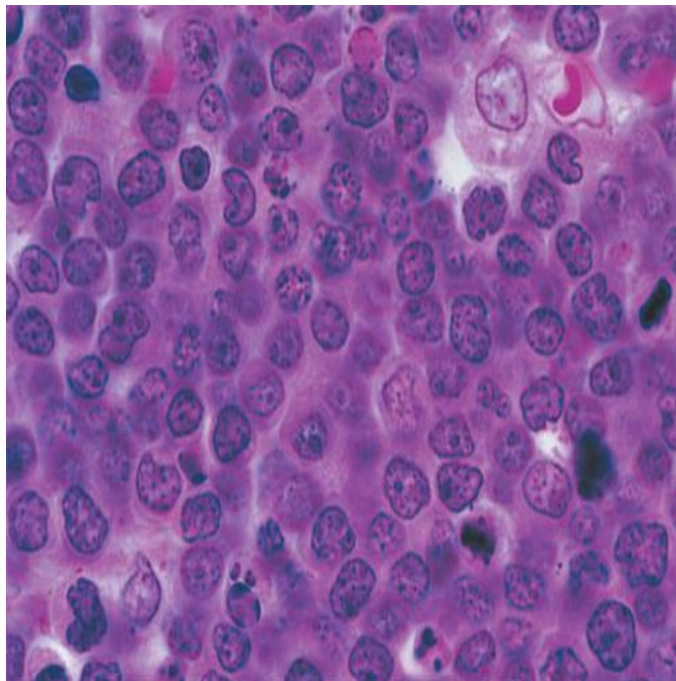
La forma asociada con inmunodeficiencia, el cual se observa en pacientes con infección por VIH positivos, que típicamente afecta a personas con recuento relativamente alto de CD4 y sin infecciones oportunistas. Ante todo, no ha disminuido con la aparición de terapias antirretroviral potente. Es importante mencionar que sujetos que han recibido trasplantes de órganos se relaciona con linfomas de Burkitt. (Pérez *et al.*, 2018, p. 206)

Figura 13. Tumor de gran tamaño en un paciente con Linfoma Burkitt



Nota: Portlock,2012.

Figura 14. Linfoma Burkitt



Nota: Younes y Coiffier, 2013, p.19

Linfoma folicular

El linfoma folicular es una afección clínica heterogénea que se compone de células B del centro germinal con distintas proporciones de pequeños centrocitos y grandes centroblasto, es el linfoma de bajo grado y, el segundo su más común de los tipos. Esta patología se caracteriza por la regresión recurrente con remisiones cortas. Las linfadenopatía superficial se encuentra presente, pero a veces puede ser desatendida durante un periodo prolongado, e incluso los primeros síntomas se encuentran relacionados. (Younes y Coiffier, 2013, p. 144)

En el centro germinal, las células B estimuladas con antígeno se someten a una hipermutación somática. Este es un componente esencial en la respuesta humoral, las células que llevan sobreexpresión de un oncogén (BCL-2) que contribuyen a la aparición del linfoma, aunque la patogenia es incompleta, pueden estar relacionados con la sobreexpresión de BCL2, un oncogén que bloquea la apoptosis que da lugar a la supervivencia celular prolongada. Cabe destacar, que se requiere de múltiples eventos genéticos y la participación del microambiente para su aparición. (Pérez *et al.*, 2018, p.198)

Representa el 22% en todo el mundo, se puede diagnosticar basándose en características morfológicas es su patrón de crecimiento nodular, que elimina a la estructura linfoide normal, ya que estos suelen estar estrechamente empaquetados y varían en tamaño y forma. Los folículos neoplásicos se encuentran presentes en todo el tejido humoral o en una porción, no obstante, a diferencia de los normales, los macrófagos de cuerpo teñible (células que conlleva células B muertas por apoptosis) están ausentes. (Pérez *et al.*, 2018, p. 198)

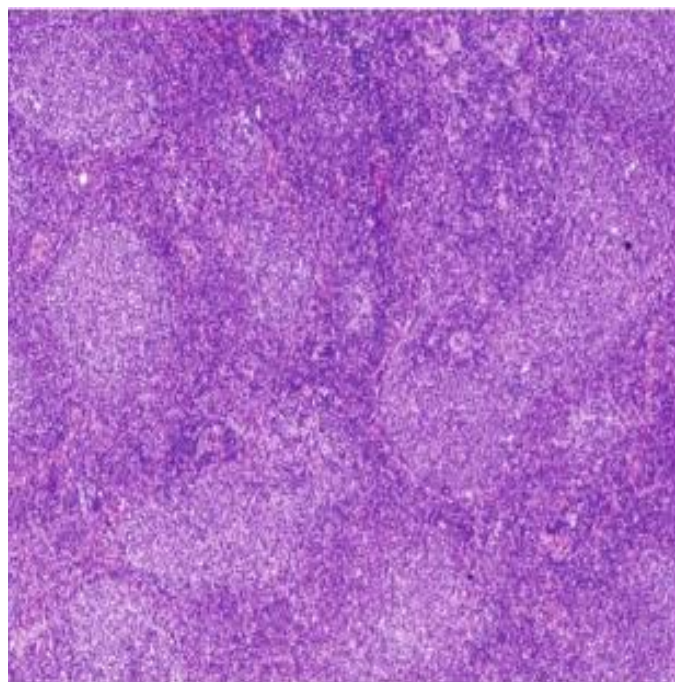
El patrón de crecimiento y morfología ayudan a identificar el linfoma folicular, por lo que una adecuada biopsia es suficiente para establecer el diagnóstico. El tumor se encuentra formado por una cantidad de linfocitos pequeños hendidos y grandes, y el número de centroblastos se utiliza para determinar el grado del tumor. (Jameson *et al.*, 2017, p.929).

Figura 15. Linfadenopatía cervical



Nota: Clínica de Radioterapia, 2018.

Figura 16. Linfoma Folicular



Nota: Younes y Coiffier, 2013, p.11

Linfoma De Células T.

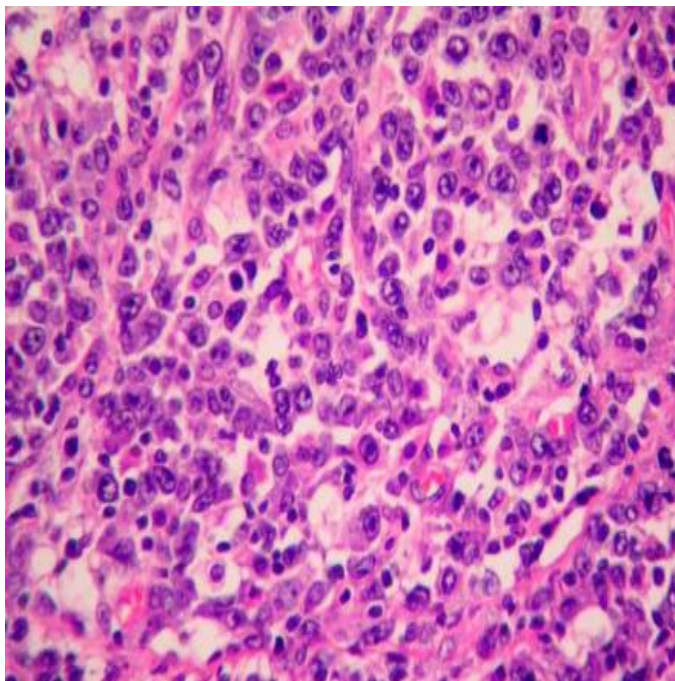
Estas son enfermedades malignas no muy comunes, se han clasificado en 10 entidades clínico patológico diferentes, estas tienen una única característica y requieren individualizar el diagnóstico, y el tratamiento lo mismo. En años recientes se ha realizado grandes progresos en el conocimiento de la patogenia de estas enfermedades. La translocación cromosomal específica y las infecciones virales son asociadas actualmente a ciertos linfomas. (Arredondo y Amores, 2009, p.1)

Los linfomas de tipo T tienen malos pronósticos, se subdividen en varios tipos, los cuales poseen un comportamiento muy variable entre ellos, en los que unos son muy agresivos y en otros existe afectación de la piel. Su incidencia ha ido en incremento en los últimos años, y los síntomas más comunes es la presencia de un ganglio inflamado, fiebre, sudoración nocturna y manchas de coloración rojiza. (Provencio y Sánchez, 2009, p.9)

La inmunohistoquímica muestra la expresión de moléculas asociadas a las células T, aunque el fenotipo es muy feo en más de un 80% de los casos y a menudo se caracteriza por anomalías complejas. Sin embargo, solo se han identificado algunas alteraciones

específicas. Según algunas investigaciones clínicas este linfoma no Hodgkin es uno de los más agresivos, y en la mayoría de los casos la quimioterapia convencional, no da resultados positivos. A pesar de ello las investigaciones siguen en la búsqueda de indicadores de un mejor pronóstico. (Younes y Coiffier, 2013, p.54)

Figura 17. Linfocito T visto al microscópico.

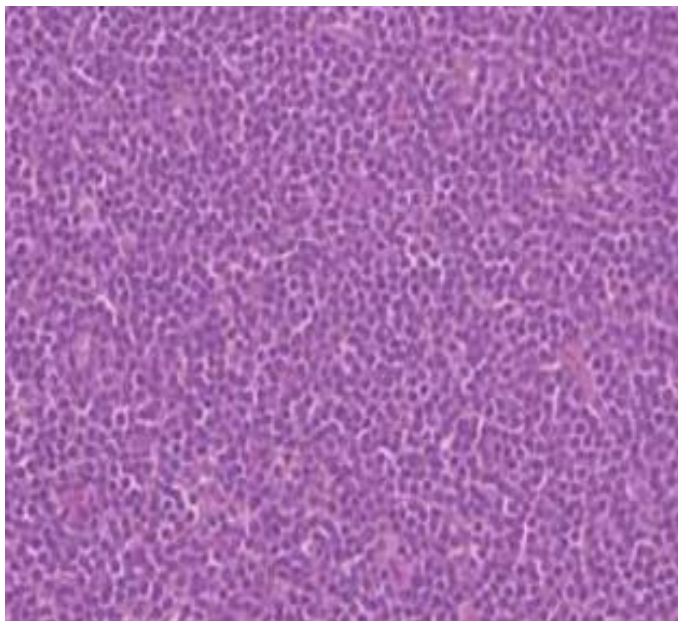


Nota: Alves, 2009, p.9

Los linfomas periféricos de células T, pertenecen al grupo agresivo del linfoma, con algunas excepciones, los cuales representan aproximadamente un 12% de todas las neoplasias linfoides. Su incidencia varía de un país a otro, también difieren en razas, estos linfomas son un grupo heterogéneo que se pueden subdividir en formas especificadas y no especificadas, estos últimos corresponde aproximadamente un 35%., estos no pueden clasificarse más sobre la base de morfología fenotipo y estudios moleculares convencionales. (Younes y Coiffier, 2013 p.53)

Las células pueden ser de tamaño grande o pequeño, muestra un amplio espectro en las variaciones arquitecturales y citológicos y se utiliza un fenotipo T madura, CD4+, CD30+ para su inmunofenotipo. Los tipos de linfoma que no se puede clasificar, se les denomina como linfoma T periférico, además, se da con mucha frecuencia la aparición en este tipo en pacientes que necesitan inmunosupresión luego de un trasplante de órganos. (Provencio y Sánchez, 2009, p.16)

Figura 18. Linfoma T periférico



Nota: Alves, 2009, p.9

Dentro de la clasificación de los linfomas T, se encuentra el linfoma primario anaplásico, cutáneo de células grandes, se localiza solamente en piel sin que exista enfermedades linfoproliferativa previa. Suele presentarse en adultos, además, los pacientes tienen un amplio espectro que puede estar entre papulosis linfomatoide benigna hasta en una enfermedad progresiva y sistémica. (Arredondo y Amores, 2009, p.6)

La patología de este linfoma ha sido descuidada, durante mucho tiempo, esto porque la enfermedad es muy rara, así como la extrema dificultad para cultivar estas células neoplásicas. Sin embargo, en los últimos años ha surgido un nuevo interés en este linfoma, donde se han incrementado las investigaciones, apoyándose en la tecnología de alto rendimiento. (Younes y Coiffier, 2013, p.55)

Diagnóstico

Es indispensable utilizar herramientas, desde la historia natural, sitios de manifestación, características histológicas y marcadores de inmunohistoquímica que favorezcan la reproducibilidad y aproximación diagnóstica de mayor precisión. Es importante mencionar que el paciente presenta fiebre prolongada, pérdida de peso, prurito y sudoración nocturna seguidamente, para tal efecto, deben dirigirse a un médico, el cual, en la primera visita médica, es necesario iniciar con la investigación de antecedentes familiares de hemopatías, cáncer, Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y consumo de inmunosupresores, después se debe

evaluar el estado del paciente exploración física, es decir, la palpación de todas las áreas ganglionares, (Serna, 2011, p.27).

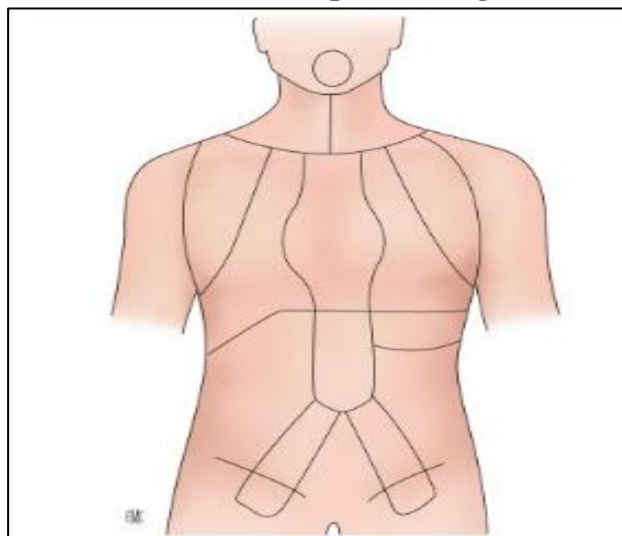
Al mismo tiempo, el especialista debe aplicar otras pruebas para obtener un diagnóstico efectivo, además, ya con los resultados positivos, se estima el grado de urgencia para ser atendido, esto dependerá del estado del paciente, la severidad de los síntomas, gravedad de las alteraciones detectadas y la velocidad de crecimiento de masas. A la hora de efectuar el diagnóstico, se debe realizar la primera prueba con punción- aspiración con aguja en la tumoración, es necesario realizar una biopsia ganglionar, el cual, selecciona el nódulo representativo con menor riesgo en la cirugía, si se tratase de una presentación extraganglionar, en el caso de los estómagos con la técnica de biopsia endoscópica es recomendable. (Serna, 2011, p.27).

Figura 19. Biopsia ganglionar



Nota: Serna, 2011, p27

Figura 20. Esquema de localizaciones clínicas para el diagnóstico de LNH



Nota: Feugier y Perrot, 2012, p3

En la medida que estas células linfoides maduran expresa proteínas de superficie, son utilizadas como antígenos y que se unen a los anticuerpos aplicados al tejido, cabe destacar que son expresados por las células neoplásicos y al aplicar anticuerpos o biomarcadores, son los principios de la técnica inmunohistoquímica, la cual se usa para determinar si las células de LNH del paciente son células B o T, teniendo de muestra la biopsia ganglionar. (García et al 2010, p. 41)

Por su parte, Arango (2012), agrega que lo siguiente:

Los biomarcadores son parámetros biológicos que proveen información sobre el estado normal o patológico de un individuo o una población, y son utilizados para la comprensión de diferentes enfermedades en variados aspectos como el tratamiento, prevención, diagnóstico y progresión de las enfermedades. (p.76)

Es importante mencionar que son relacionados con el desarrollo de una patología, los cuales son utilizados para la medición de la interacción de un agente biológico con uno químico, es evaluada como una respuesta funcional y biológica. Además, esa unión depende de características heredadas y adquiridas del sistema biológico, no obstante, para evaluar los biomarcadores es importante tener en cuenta la dosis, vía de contacto, duración y frecuencia de su exposición. (Arango,2012, p.76)

Tabla 4. Tipos de Biomarcadores utilizados en la técnica de inmunohistoquímica

Biomarcadores	Definición	Utilidad
CD20	Es un biomarcador validado. Es un receptor de membrana que los linfocitos B adquieren en su desarrollo fisiológico, se expresa en la superficie de las células B y se localizan en el estadio pre-B y en las células B maduras de la médula ósea. No se expresa en las células hematopoyéticas	Se emplea para el diagnóstico de los linfomas B(lo expresan más del 95% de este tipo .
CD79	Se expresa exclusivamente en linfomas B y es una	Para el diagnóstico de los linfomas B que no

	proteína transmembrana que funciona como transductor del receptor BCR	expresan CD20, e incluso es ideal para el tratamiento contra linfomas B.
CD19	Es un marcador común de células B, además regula el desarrollo, activación y diferenciación de las células B	se utiliza como diagnóstico de los linfomas B.
BCL-2	Es una proteína que regula la muerte celular programada y es fundamental en el desarrollo de los linfocitos B.	Es un diagnóstico diferencial entre hiperplasia folicular linfoide y el linfoma folicular
CD3	Se trata de un antígeno expresado en los linfocitos T, que inicialmente se expresa en el citoplasma y migra a la membrana celular.	Es un marcador de linfocitos T, se usa para catalogar la estirpe T del linfoma, no obstante, la tinción de la membrana es específica para los linfomas T pero para citoplasmática no es específica. Si el resultado es positivo en los linfocitos no malignos del ganglio linfático o de la médula ósea, ayuda a catalogar la presencia de infiltrados linfoides reactivos en las biopsias en pacientes con linfomas B.
BCL-6	Es un marcador conveniente a realizar. Es una proteína que actúa como represora de la transcripción. Se encuentra frecuente hipermutado en varios linfomas y relacionado	Colabora en la subclasificación inmunohistoquímica como marcador de centro germinal del LDCBG, además se expresa en el linfoma folicular.

	con sus orígenes, además se localiza en el núcleo de las células neoplásicas del centro germinal.	
Ki-67	Es un biomarcador conveniente a realizar. Indica la proliferación tumoral y reconocer un antígeno nuclear en el ciclo celular.	Se utiliza para medir el índice proliferativo o agresividad de la neoplasia.
Reordenamiento c-myc	Es un biomarcador conveniente a realizar. Es una proteína importante, por su papel como factor de transcripción en la progresión del ciclo celular y la apoptosis	Por su mutación o sobreexpresión constituye un diagnóstico adecuado para el linfoma de Burkitt.

Nota: Provencio, 2010, p. 4-10.

Por otra parte, se efectúan pruebas de laboratorios iniciales que incluye hemograma y recuento de la diferencia de leucocitos para así, demostrar la presencia de anemia o alteraciones que se sospeche de afectaciones de la médula óseas, así mismo, se realizan, pruebas que indiquen alteraciones relacionados por problemas hepáticos, en el caso de que el paciente esté recibiendo anticoagulantes deben tomarse medidas. La prueba de función hepática es para determinar un posible indicador que muestre la modificación por la presencia de un posible linfoma, incluso la función renal se encuentra comprometida, y una serología de virus VIH, hepatitis B y C, ya que es importante conocer la infección previa causados por uno de estos virus. (Serna, 2011, p.27)

Las pruebas de imagen son fundamentales para localizar inicialmente los linfomas y como referencia que debe incluir exploraciones de las regiones torácicas, abdominales y pélvicas, si existe sospecha no palpable en cabeza y cuello se debe hacer una evaluación radiológica. La tomografía por emisión de positrones(PET) es un diagnóstico importante, es una técnica de medicina nuclear que permite determinar la malignidad o benignidad de los

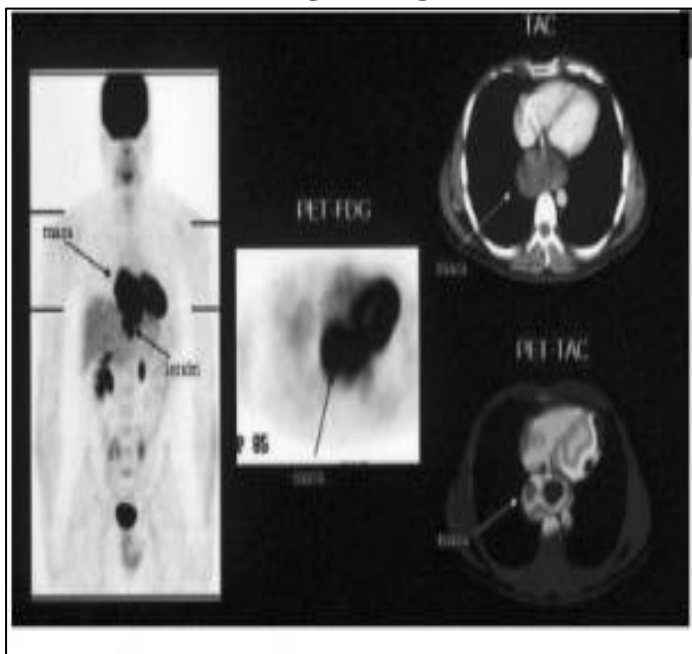
linfomas encontrados, además si el tratamiento aplicado tuvo resultados de efectividad, como también se ha utilizado en la estadificación de esta patología para así valorar la afectación ganglionar y extraganglionar, sus parámetros son superiores a la tomografía axial computarizada y este es un método imagenológico de diagnóstico médico permitiendo observar el interior del cuerpo. (Suarez *et al.*, 2004, p.20).

Para realizar la técnica de PET se administra radiofármacos por vía intravenosa y de acuerdo a Suarez *et al.*, (2004), menciona

En la práctica clínica diaria, la molécula que usa es la fluorodesoxiglucosa (FDG), la cual va unida a ^{18}F isotopo radiactivo emisor de positrones de periodo muy corto. La FDG es un análogo de la glucosa y es captada tanto por las células normales como por las cancerígenas, pero que no sigue el ciclo bioquímico de la glucosa, por lo que queda en el interior. (p.16)

Por lo que ciertos tejidos como cerebro o hígado necesita grandes cantidades de glucosa, lo que va a retener grandes cantidades de esta molécula. En las células malignas requieren mucha FDG por la tasa metabólica que posee, su paso al interior celular esta potenciado, lo que permite diferenciarse de los tejidos benignos. Aunque, tiene limitaciones en la detección de patologías de bajo grado de malignidad, debido a la menor cantidad de glucosa, e incluso, puede demostrar actividades celular benignas, como inflamaciones que ocasionan falsos positivos. (Suarez *et al.*, 2004, p.16)

Figura 21. Linfoma no Hodgkin luego del tratamiento con quimioterapia



Nota: (Suarez *et al* 2004, p.20)

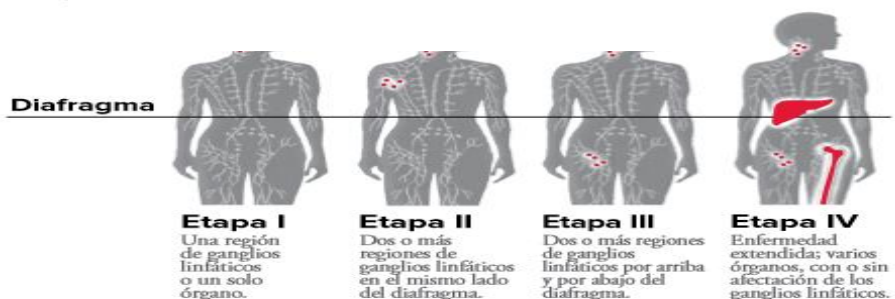
La citometría de flujo es una técnica avanzada, objetiva y altamente sensible, tiene alta importancia en el estudio del inmunofenotipo de las células anormales y normales, además, usa anticuerpos monoclonales unidos a fluorocromos, que son detectados y visualizados, a través de un sistema informático adecuado y rápida. Asimismo, realiza análisis del componente celular, de manera individual, mediante características físico-químicos, identifica expresión de las proteínas celulares. Aunque la desventaja de ese diagnóstico es la incapacidad de diferenciar los blastos leucémicos de células normales, en muestra que contiene pequeñas cantidades de células. (Marsán, Del Valle, Díaz y Macías, 2015, p.243)

Estadificación

Se refiere al grado de extensión e invasión del tumor de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor. Se emplea el uso de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada realizada con contraste desde el cuello hasta la pelvis, generalmente los pacientes reciben un puntaje antes del tratamiento que ayuda a predecir la supervivencia sin enfermedad y global.

Además se existen etapas que demuestran el sitio afectado y categorías que permite describir el LN que se divide en 4 categorías representadas por A, B, X y E, la primera indica que pacientes no presentan fiebre, sudoración excesiva ni pérdida de peso, en la categoría B los pacientes tiene fiebre, sudoración excesiva y pérdida de peso. La X muestra una enfermedad con grandes masas de linfocitos y por último, la E expresa la afectación de órganos fuera de los ganglios linfáticos, que se extendieron hacia tejidos fuera de los áreas linfáticas principales. Un ejemplo claro, el paciente se encuentra en etapa II, esto significa que presenta agrandamiento de ganglios en el cuello y cerca de la clavícula, con fiebre, sudoración y disminución de peso. (Leukemia y Lymphoma Society, 2014, p.16)

Figura 22. Etapas del Linfoma No Hodgkin



Los pacientes también se clasifican en categorías "A" o "B". Los pacientes de la categoría "B" presentan fiebre, mucha sudoración y/o bajan de peso. Los pacientes de la categoría "A" no tienen estos síntomas.

Todas las etapas del linfoma se pueden tratar.

Nota: (Leukemia y Lymphoma Society, 2014, p.16)

El estado funcional de un paciente se define como el nivel de actividad que puede realizar un individuo, se utiliza como complemento de la información médica y se caracteriza el impacto de una enfermedad en el nivel de independencia de un paciente. En las últimas décadas se han desarrollado diversas escalas, que tiene el fin de caracterizar de mejorar la funcionalidad de los pacientes, una de las escalas más utilizadas son ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), la cual fue creada por Zubrod. Este autor agrego la funcionalidad como uno de los parámetros a registrar para evaluar el efecto de las quimioterapias, actualmente se usa para tomar decisiones sobre terapias en pacientes con cáncer. (Pérez y Acevedo, 2014, p. 221)

Figura 23. Escala de ECOG

Puntaje	Descripción
0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina
2	Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla
5	Muerte

Nota: Pérez y Acevedo, 2014, p. 220

Los pacientes con linfomas se realiza valoraciones que incluye concentraciones séricas de lactato deshidrogenasas y de microglobulina β_2 , el pronóstico de los pacientes se determina con el índice Pronóstico Internacional (IPIS), en el que se trata de un buen factor de las predicciones de todas las variedades. La puntuación del IPI se asigna a cada paciente según exista o no factores negativos para el pronóstico. (Harrisson *et al.*, 2017, p.92)

Tabla 5. Índice Pronóstico Internacional correspondiente a LNH

Cinco factores de riesgo clínico:	
≥60 años	
Incremento de los valores de lactato deshidrogenasa en suero	
Estado general ≥2 puntos (ECOG) o ≤70 (Karnofsky)	
Estadio III o IV de la clasificación de Ann Arbor	
Más de un sitio de afectación extraganglionar	
Para el linfoma difuso de linfocitos B grandes:	
0, 1 factor = riesgo reducido:	35% de casos; supervivencia a 5 años, 73%
2 factores = riesgo reducido-intermedio:	27% de casos; supervivencia a 5 años, 51%
3 factores = riesgo alto-intermedio:	22% de casos; supervivencia a 5 años, 43%
4, 5 factores = riesgo alto:	16% de casos; supervivencia a 5 años, 26%
Para el linfoma difuso de linfocitos B grandes tratado con R-CHOP:	
0 factores = muy bueno:	10% de casos; supervivencia a 4 años, 94%
1, 2 factores = bueno:	45% de casos; supervivencia a 4 años, 80%
3, 4, 5 factores = malo:	45% de casos; supervivencia a 4 años, 53%

nota: (Harrison *et al.*, 2017, p.925)

Tratamiento farmacológico

La intensidad del tratamiento y terapia inicial indicadas se debe basar en el subtipo y en la etapa de la enfermedad, además, el médico debe tener en cuenta muchos factores para planificar el tratamiento de un paciente con linfoma no Hodgkin entre ellos; el tipo, etapa y la categoría de la enfermedad. El tratamiento de inicio consiste en el uso de quimioterapia, en caso de que el paciente se encuentre en la primera etapa, es decir, que afecta en un solo ganglio linfático se aplica radiación local. (Leukemia and lymphoma society,2014).

Radioterapia

El inicio de la terapia con radiaciones se relaciona con tres descubrimientos de los que obtuvieron una gran repercusión para el incremento de la ciencia, de los cuales fueron, gracias a Wilhelm Conrad Roentgen, descubriendo en el año 1895, un nuevo tipo de radiación, en el que más adelante se les denominó como rayos X. Posteriormente, Antonie Henri Becquerel, descubrió la radiactividad natural, por último, Marie y Pierre Curie, elaboraron por primera vez radio. (Castellanos, 2006, p. 143)

Lo que conllevaron a un auge en las investigaciones, lo que dio común resultado el uso de las radiaciones para el diagnóstico, no obstante, surgió la idea de utilizarlos para tratar lesiones cancerosas. No obstante, en Suecia, una mujer con lesión cutánea nasal, recibió rayos X, dando como resultados, la primera documentación de curación, a través de esta técnica. (Castellanos, 2006, p. 144)

La radioterapia es un tratamiento que se usa en distintas neoplásicas, en el que consiste en la utilización de radiación, que impide que exista el aumento o destrucción de células cancerígenas o de células sanas. Asimismo, las células tumorales se diseminan de manera rápida en comparación a las sanas, son radiosensibles, por lo que no vuelve a la normalidad, es decir,

no se reparan por sí sola. En la práctica clínica, la radiación proviene de isótopos radiactivos, que se localiza en la naturaleza, un ejemplo de ello es el cobalto-60 o un artificial (rayos X). (Verdú et al, 2002, p. 427)

Además, Verdú et al. (2002), menciona que

Existen dos tipos básicos de radioterapia, la teleterapia o irradiación a distancia y la braquiterapia o irradiación en contacto. La teleterapia se administra mediante unidades de cobalterapia, colocando al paciente a una determinada distancia de la fuente de radiación. La braquiterapia consiste en la colocación de material radiactivo en el seno del tumor, en contacto con él. En radioterapia, la unidad de medida es el Gray (Gy), que es la energía absorbida por unidad de masa. (p.17)

Figura 24. Máquina de radioterapia



Nota: Verdú et al, 2002, p.17

La toxicidad de la radioterapia, no siempre se asocia a cualquier síntoma o signo que ocurra durante el tratamiento, no obstante, las reacciones adversas dependerán del volumen irradiado, de la dosis recibida, y así como también, el fraccionamiento, la administración concomitante con una cirugía o quimioterapia. Asimismo, se divide de acuerdo al momento de la aparición, es decir, el paciente presenta síntomas durante la terapia, entre la primera y segunda semana y desaparece a las dos semanas de finalización, se considera como toxicidad aguda, la que ocurre a partir de los 90 días del tratamiento y se denomina toxicidad tardía. Los efectos secundarios en la piel que se presenta, se incluye la alopecia, la cual es una afectación

de las células del folículo piloso, pero a menores dosis, reaparece y la dermatitis aguda. (Verdú *et al.*, 2002, p.18)

Radioinmunoterapia

La introducción de la terapia dirigida a órganos diana ha conllevado a revolucionar el campo del tratamiento del cáncer. Los anticuerpos monoclonales han tenido buenos resultados, primeramente, en linfomas y en ciertos tumores sólidos. No obstante, existe nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de linfomas, en el 2002, tras diversos compuestos radioinmunoterapia se aprobó primero en Estados Unidos, el ⁹⁰Y-Ibritumomab para el tratamiento de linfomas de bajo grado o linfomas B transformadas, en recaídas. (Emmanouilides, 2006, p.42)

La Radioinmunoterapia ha sido previamente utilizada en varios tumores sin éxito, pero sus resultados satisfactorios en el tratamiento de linfomas se explican por la radiosensibilidad de la enfermedad y por el posible valor terapéutico del enlace directo del CD20 con el anticuerpo. Una ventaja que posee es el efecto cruzado, la radiación emitida por el radioisótopo unido al radioinmunoconjugado se deposita en un área que cubre varios diámetros de las células, por lo que células poco profundas o que no expresen el antígeno dentro de la masa tumoral también sufre el efecto citotóxico de la radiación. (Emmanouilides, 2006, p.43)

Quimioterapia

Además, la quimioterapia citotóxica son fármacos que habitualmente se dan por vía intravenosa, circulan y se distribuyen por todo el organismo (a excepción de los llamados santuarios, como el SNC) y provocan la muerte de las células tumorales. También pueden dañar las células normales del organismo, con un perfil de toxicidad diferente para cada fármaco, por lo que tienen limitaciones en la dosis o frecuencia de administración para prevenir efectos graves o irreversibles. Tras su administración se producen en mayor o menor medida una serie de efectos secundarios inmediatos como náuseas, vómitos, cansancio, dolor de cabeza y flebitis. La mayoría producen toxicidad medular en las semanas siguientes con granulocitopenia, anemia y trombopenia, infecciones, irritación de mucosas o piel y caída del cabello. (Serna, 2011, p.41)

Como también la ciclofosfamida, es otro de los fármacos más eficaces contra el linfoma, este forma parte de los agentes alquilantes, junto al melfalan, clorambucil o camustina. Este puede ser administrado por vía oral o intravenosa, en tratamientos prolongados o en altos grados como preparación de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (Serna, 2011, p.42)

Las dosis recomendadas varían de acuerdo a las combinaciones y a tipo de neoplasia, en monoterapia se recomienda para paciente con linfomas y en leucemia linfocítica crónica con una dosificación diaria de $100\text{mg}/\text{m}^2$ durante 14 días. Posee un amplio espectro clínico, asimismo, es un componente importante en las diversas combinaciones eficaces para el tratamiento de LNH, en cánceres de ovarios y mama. Además, posee propiedades potentes inmunodepresoras, que han sido utilizadas para tratar enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide), sin embargo, se recomienda ser cuidadosos, ya que este fármaco tiene la capacidad de inducir esterilidad y efectos teratógenos. (Brunton, Chabner y Knollman, 2011, p. 1771)

Así mismo, pueden mencionarse otros tratamientos como son los siguientes: doxorubicina, este fármaco es una de las antraciclinas más utilizadas en el tratamiento de las neoplasias linfoides, y en combinación con ciclofosfamida, vincristina y otros agentes son componentes importantes para esta patología. La mielosupresión es una manifestación tóxica, pero depende de la dosis y frecuentemente se observa estomatitis, diarrea y alopecia, pero son reversibles. Sin embargo, los daños cardiacos como miocardiopatía, y surgen de dos tipos; de forma aguda, que se compone de alteraciones en las ondas ST y T en el electrocardiograma, y toxicidad crónica que depende de la dosis, que evoluciona, ocasionando insuficiencia cardiaca congestiva, por lo que constituyen el efecto tóxico más importante a largo plazo. (Brunton *et al.*, 2011, p. 1771)

Además, vincristina es un alcaloide que impide la división y multiplicación de las células de linfoides y que puede combinarse con glucocorticoides, el cual induce remisiones en la leucemia de niños y en combinación con fármacos alquilantes contra sarcomas pediátricos. La toxicidad se centra en el sistema nervioso periférico, produciendo neuropatía axonal periférica, incluso una gran parte de los pacientes desarrolla afectación gastrointestinal en forma de estreñimiento, no obstante, se puede evitar o revertir al interrumpir el tratamiento. (Brunton *et al.*, 2011, p. 1773)

El etopósido, se deriva de la epodofilotoxina extraído de la mandrágora, fue utilizada por los indios como un remedio por sus efectos antihelmínticos. El etopósido se administra en forma oral o intravenosa, tiene predominio en el tratamiento de cánceres testiculares en combinación con otros medicamentos (bleomicina y cisplatino) y muestra actividad contra linfomas no Hodgkin. Este medicamento ocasiona mielodepresión, el cual es su efecto toxico agudo primario, los pacientes presenta complicaciones por la aparición de náuseas, vómitos y

diarrea, la alopecia es un efecto adverso frecuente, aunque es reversible. (Brunton *et al.*, 2011, p. 1773)

Adicionalmente, metotrexato es un antimetabólico, el cual tiene la propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica y la mitad de la dosis se une a proteínas plasmáticas, por lo que, diversos medicamentos como es el caso del salicilato, el cual logra desplazarlo. Es un medicamento de alta importancia para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda a nivel pediátrico, además, en grandes cantidades, se usa para inducir la remisión y la consolidación. En los adultos, se utiliza de manera limitada en pacientes con leucemia mieloblástica aguda, excepto para evitar o tratar meningitis leucémica. Cabe destacar, que es un componente beneficioso en el caso de los linfomas de Burkitt y otros tipos de LNH. (Brunton *et al.*, 2011, p. 1771)

Los glucocorticoides poseen actividad en las enfermedades neoplásicas, ya que actúan al unirse a receptores fisiológicos específicos que se traslocan hacia el núcleo e inducen un estado antiproliferativo y una respuesta de muerte programada en células sensibles. Además, tiene la capacidad para suprimir la mitosis en linfocitos, por lo que se utiliza como agentes citotóxicos en el tratamiento de leucemia aguda en niños y linfoma maligno en adultos, es un componente útil en los regímenes de tratamiento para linfomas Hodgkin y son de alta importancia para controlar trombocitopenia relacionado con linfoma linfocítica crónica. (Brunton *et al.*, 2011, p. 1771)

La quimioterapia posee acción en las células tumorales e incluso en tejidos sanos, esto conlleva a la toxicidad de estos fármacos, además, existe factores que son dependientes de los pacientes. de las que se debe considerar el esquema adecuado, dosis de fármaco, vía de administración, edad del paciente, el estado funcional y la enfermedad concomitante que se presente. No se debe perder de vista, que a pesar de ser lo más utilizados, se presenta los siguientes efectos secundarios, que incluye, efectos en la médula ósea y que dependerá del ciclo celular sobre que actúa el fármaco y que me produce un incremento de infecciones, por la disminución de los neutrófilos. (Ferreiro, García, Barceló y Rubio, 2003, p.69)

Existe alteraciones en la sangre como anemia, en el que refleja la gravedad de la patología, aunque en ciertos casos puede presentarse antes de la administración de medicamentos citotóxicos, la trombocitopenia es un efecto que se relaciona con la quimioterapia, pero puede darse por la coagulación intravascular diseminada por las neoplasias. Los pacientes, inicia con una sensación como de quemadura en la mucosa oral, seguidamente

se vuelve eritematosa por el aumento de la vascularización elaborada por la IL-12, que impide la deglución de alimentos sólidos, las náuseas y vómitos representa el efecto secundario de mayor frecuencia, por el mecanismo asociado como daño en la mucosa intestinal, por la estimulación de la zona de gatillo del vómito y de receptores neurotransmisores intestinales. (Ferreiro *et al.*, 2003, p.70)

Rituximab

Rituximab perteneciente de los anticuerpos monoclonales, fueron descubiertos en los años setenta por Milstein y Köhler en Cambridge (Reino Unido), estos autores investigaban los mecanismos moleculares de la generación de diversidad de los anticuerpos y requerían desarrollar una célula B inmortal con especificidad conocida, y así analizar en detalle las mutaciones de los genes de las inmunoglobulinas. Por lo tanto, fusionaron un mieloma murino, sensible a ciertos fármacos, a través de este procedimiento consiguieron seleccionar células híbridas y clones con especificidad conocida. (Merino, 2010, p. 304)

Figura 25. César Milstein y Georges Köhler juntos en 1984



Nota: Leavy, 2016

En 1982 se usó los anticuerpos monoclonales para el tratamiento de linfoma, pero se observó que el uso de monoclonales murinos provocaba problemas de tolerancia con producción de anticuerpos humanos antimurinos y disminuía su efectividad. Para resolverlo exploraron alternativas, una de las más importantes es la quimerización y se entiende como la

producción de anticuerpos monoclonales en lo que únicamente la región variable es de origen murino y el resto de las cadenas pesadas y ligeras es de origen humano. (Merino, 2010, p. 304)

Los anticuerpos murinos poseen semivida corta en seres humanos, activan respuestas inmunitarias contra los anticuerpos murinos y sustituye por porciones importantes de moléculas de IgG humana. una manera de convertir la capacidad efectora de este grupo es la conjugación con moléculas citotóxicas con toxinas, se ha utilizado a nivel oncológico, esta conjugación de enzimas es capaces de convertir un profármaco en fármaco dirigidos a células tumorales con una acción selectiva en el tejido tumoral. (Brunton *et al.*, 2011, p. 1746).

En 1986 se incorporó una técnica de humanización con el objetivo de disminuir los componentes del anticuerpo de ratón, no obstante, gracias a la ingeniería de proteínas se dio la construcción de anticuerpos monoclonales humanizados, en el que se transfiere las regiones determinantes de complementariedad (CDR), provenientes de las inmunoglobulinas de ratón. Actualmente los anticuerpos monoclonales son aprobados por el FDA para el tratamiento de cánceres linfoides y tumores sólidos. (Machado, Téllez y Castaño, 2006, p. 189)

El rituximab forma parte de la primera generación de anticuerpos monoclonales, además, es un anticuerpo quimérico murino /humano desarrollado por la ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con regiones constantes de la IgG humana y secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas, sin embargo, se produce a partir de un cultivo en suspensión, de células de mamífero y se purifica mediante cromatografía de afinidad, que incluye procedimientos específicos de inactivación y eliminación viral. (Espinosa *et al.*, 2010, p.187)

Mecanismo de acción

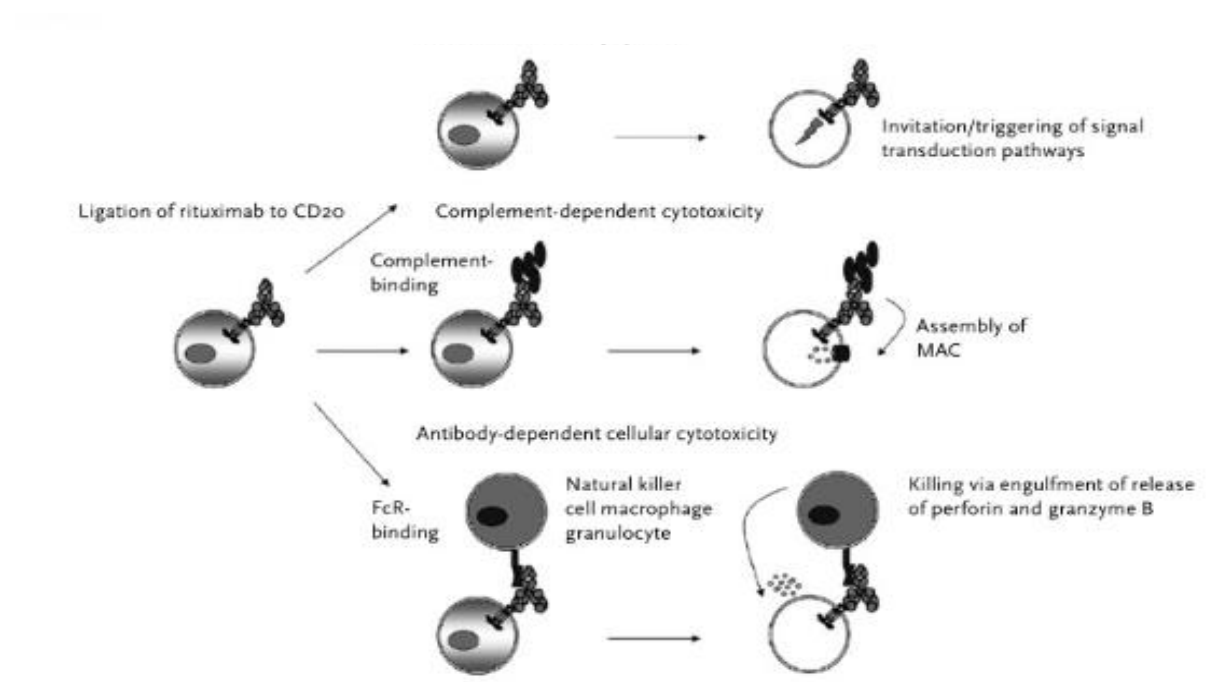
El fármaco rituximab, es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une al marcador de superficie CD20, una fosfoproteína no-glucosilada ubicada en los linfocitos pre- B y maduros, el antígeno se expresa en más del 95 % de todos los LNH de células B, este antígeno no se internaliza con la unión del anticuerpo y no se desprende de la membrana superficial, además no circula en plasma como antígeno libre por lo que no compite con otros anticuerpos. (Espinosa *et al.*, 2010, p.187)

El rituximab se desarrolló para eliminar las células B clonales malignas que expresan CD20 en afecciones como el linfoma, mediante el dominio de la fracción que involucra el reconocimiento antigénico (FAB) y restablece funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de las células B vía dominio de la fracción cristalizada. Después de la unión del anticuerpo, las

células B mueren, por una serie de mecanismos que incluyen la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, citotoxicidad dependiente del complemento y a través de la muerte celular programada. (Espinosa *et al.*, 2010, p.187)

Pero, se cree que la eficacia de rituximab en enfermedades autoinmune se debe a la disminución, Aunque la pérdida de células B de la circulación es transitoria (generalmente durante aproximadamente seis meses), la duración del agotamiento puede ser muy variable entre los individuos. en la tasa de síntesis de nuevas células plasmáticas o en la interrupción de las funciones de células B. (Randall, 2016, p.131)

Figura 26. Mecanismos de acción de rituximab



Nota: Meerten and Hagenbeel, 2009, p. 253.

Indicaciones y dosis terapéuticas

Se ha aprobado como único fármaco para linfomas de evolución lenta, mejora la respuesta y supervivencia en combinación con quimioterapia para el tratamiento inicial de linfoma difuso de linfocitos B. En pacientes con recaídas después de tratamiento inicial ha demostrado ser eficiente, no obstante, mejoró las tasas de respuesta cuando se añade quimioterapia para LNH de células B, de evolución lenta, lo que comprende leucemia linfocítica crónica, células de manto y linfomas de la zona marginal. (Brunton *et al.*, 2011, p.1746)

El mantenimiento de la remisión con Rituximab retarda el tiempo de progresión y mejora la supervivencia general en linfoma no Hodgkin de evolución lenta. Por otra parte, cada vez se utiliza para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como es en el uso de la

artritis reumatoide con dosificación de 1000mg cada quince para dos dosis de forma independiente del peso corporal. (Brunton *et al.*, 2011, p. 1746)

Se administra por vía intravenosa en goteo continuo como único fármaco una vez por semana por cuatro semanas, con dosis de mantenimiento cada tres a seis meses y en regímenes combinado con quimioterapia en dosis de 375mg/m² hasta por ocho dosis. En la primera administración, la velocidad de goteo debe aumentare de forma lenta para evitar reacciones de hipersensibilidad, se inicia con dosis de 50mg/h, si no existe reacciones alérgicas, incrementar la misma dosis cada 30 minutos hasta la velocidad máxima de 400 mg/h. Continuamente, cuando se ha demostrado que no hay reacciones alérgicas, el goteo puede iniciarse con 100mg/h y aumentarse en 100mg/h cada 30 minutos. (Brunton *et al.*, 2011, p.1746)

Tabla 6. Tabla. Dosis recomendada para linfoma no Hodgkin

Tipos de LNH	Regularidad de dosis recomendada de 375mg/m ²
Linfoma folicular o de bajo grado recidivante o refractario	Administrar una vez por semana durante 4 dosis.
Linfoma folicular previamente no tratada.	Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia para un máximo de ocho dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, iniciar el tratamiento de mantenimiento ocho semanas después de su finalización de la combinación de quimioterapia con Rituximab
Linfoma difuso de células B grandes.	El día de cada ciclo de quimioterapia durante un máximo de ocho perfusiones.
Linfoma linfocítico crónica.	Dosis recomendada es de 375mg/m ² el día anterior al inicio de la quimioterapia luego de la quimioterapia luego 500mg/m ² el día uno de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

Nota: FDA, 2012, p.4.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas de mayor frecuencia se encuentran más relacionadas por la vía de administraciones, en otras palabras, por medio de la perfusión escalofríos, náuseas, prurito, angioedema, hipotensión, dolor de cabeza, broncoespasmos, urticaria, erupción cutánea o hipertensión, estas se produjeron dentro de los 30 a 120 minutos, pero se lograron eliminar con la disminución del fármaco y en conjunto con otros medicamentos como el uso de acetaminofén. (FDA, 2012, p4)

Interacciones

Actualmente no se han realizado investigaciones científicas relacionadas con interacciones farmacológicas, en pacientes con linfoma linfocítica crónica no modificó, la exposición sistémica a fludarabina o con ciclofosfamida, además en ensayos clínicos con artritis reumatoide, la administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida no alteraron de manera farmacocinética de Rituximab. (FDA, 2012, p4)

Contraindicaciones

Los pacientes con infecciones agudas y crónicas, con insuficiencia cardiaca congestiva, se ha demostrado que se presenta con frecuencia hipotensión arterial en la infusión, se ha comprobado angina de pecho y arritmias se debe mantener una estricta vigilancia en el sistema respiratorio, porque se ha visto casos de broncoespasmo e insuficiencia respiratoria aguda, además está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad o anafilaxia a algún componente del producto. (Randall, 2016, p.132).

Embarazo y lactancia

Las inmunoglobulinas IgG atraviesan barrera placentaria, aunque no se han demostrado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres que han administrado Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, se han notificado casos de linfocitopenia en niños nacidos de madres que fueron expuesto a este medicamento. Por lo tanto, se recomienda no administrarse a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial, sin embargo, se desconoce si se excreta en leche materna, aunque se encontró Rituximab en los estudios realizados en monas, por lo que no se debe dar pecho durante el tratamiento ni en los doce meses siguientes (EMA, 2017, p.13).

Farmacocinética.

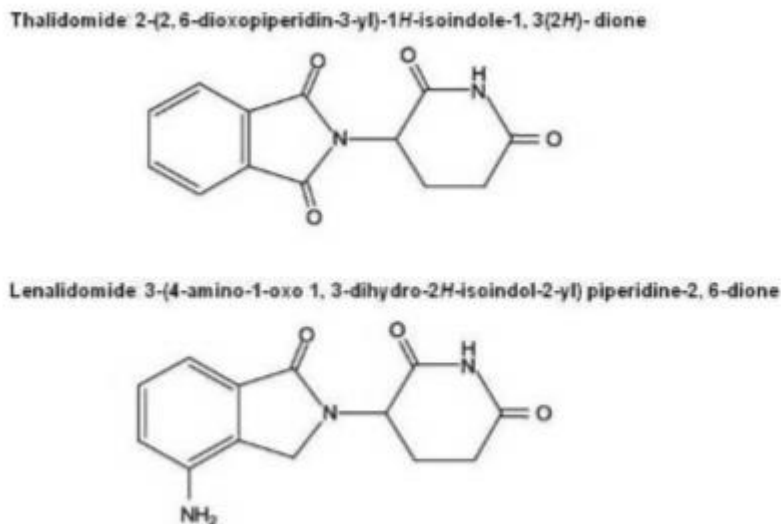
Las concentraciones séricas de Rituximab aumenta al incrementar la dosis en pacientes administrados con 125, 250 y 375 mg /m² una vez a la semana, a través de la infusión intravenosa. Los pacientes que recibieron 375mg/ m², luego de la primera perfusión la vida sérica fue de 68,1 horas, la concentración máxima de 238,7mg/ml y el aclaramiento plasmático medio dio 0,0459L/hora. (Espinosa *et al.*, 2010, p,188)

En la cuarta perfusión, los valores promedio para la vida media en sangre fue de 189,9 horas, en relación a la concentración máxima 480,7 mg/ml. Generalmente se detectó en sangre durante 3 a 6 meses después de terminar la terapia, no obstante, tras completarse la primera dosis, el promedio del recuento de células B periféricas disminuyo por debajo de lo normal y su recuperación comenzó luego de 6 meses, pero volvieron a su estado normal entre los nueve y doce meses después de la finalización de tratamiento con Rituximab. (Espinosa *et al.*, 2010, p,188)

Lenalidomida

La lenalidomida ha demostrado ser más potente que la talidomida, el cual era utilizado para las náuseas matutina en mujeres, con el primer trimestre de embarazo, y uno de los primeros, que fue utilizado en este caso, pero fue hasta en las décadas de 1960 que se presentaron informes de malformaciones congénitas, que tuvo como hipótesis que este medicamento, induce a la apoptosis, en el desarrollo temprano de las extremidades embrionarias. Sin embargo, se logró demostrar que tiene un papel como agente neoplásico con efectos adversos, por lo que se desarrollaron análogos potentes y seguros de la talidomida. (Kritharis, Coyle, Sharma y Evens, 2014)

Figura 27. Estructura molecular de lenalidomida y Talidomida.



Nota: (Kotla et al 2009, p3)

Estos medicamentos son agentes inmunomodulares, son una clase de fármacos novedosos, que actualmente se investiga, para así demostrar su eficacia en distintos tipos de cáncer o en patologías inmunes y son utilizados como tratamientos, cuando la radiación o la quimioterapia no surge efecto. El término de esta clase de medicamentos significa ‘‘influencia sobre el sistema inmunológico’’. (Grupo Español de pacientes con Cáncer, 2017).

Mecanismo de acción.

A través de estudios clínicos se ha demostrado que la lenalidomida funciona con diversos mecanismos en distintas neoplasias hematológicas. Uno de ellos es que funciona como modulador de los componentes del sistema inmune, es decir, inhibiendo la producción de sustancias con efectos que facilitan la inflamación, alteran la producción de citoquina, las cuales son proteínas solubles, este medicamento inhibe la producción de las citoquinas IL-1, IL-6 entre otras. (Zeldis, Knight, Hussein, Chopra y Muller, 2011, p.77).

Asimismo, para el crecimiento y metástasis del cáncer primario, necesita el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (conocido como angiogénesis). En el desarrollo embrionario se necesita del factor de crecimiento endotelial vasculares (VEGF) para la formación de nuevos

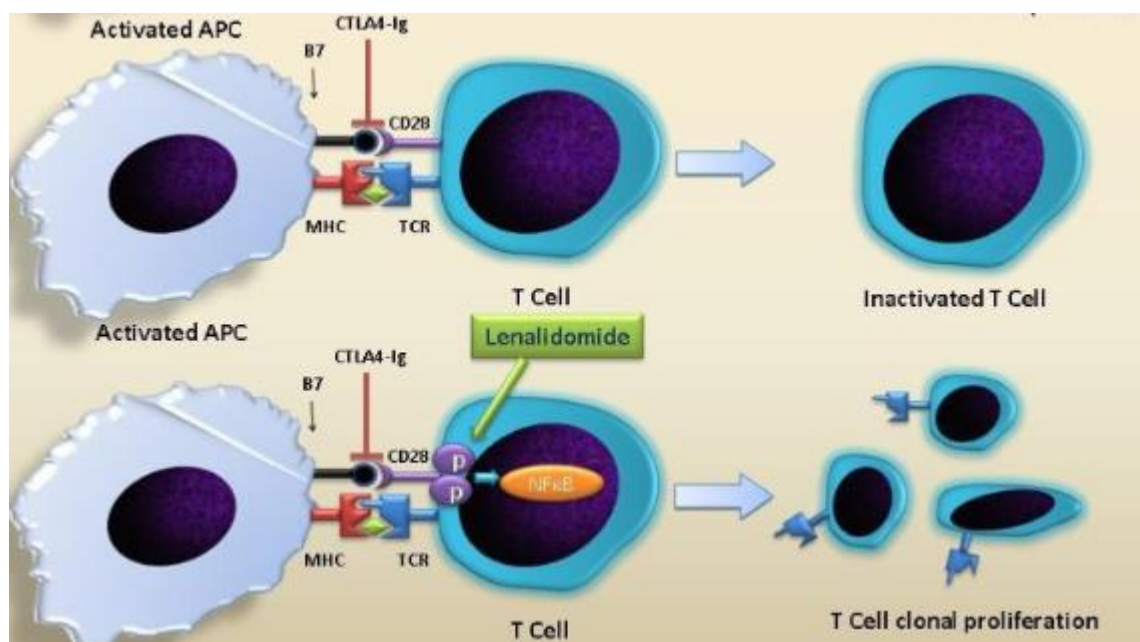
vasos sanguíneos, cicatrización de heridas y carcinogénesis, aunque los tumores son más dependientes de la señal de VEGF con un receptor para el crecimiento y supervivencia. Por lo que, las primeras investigaciones de talidomida y los nuevos agentes inmunomodulares, como lenalidomida que mostraron actividad como antiangiogénesis, además, disminuye la acción de VEGF y de IL-6. (Kotla *et al.*, 2009, p.5)

También, existe un aumento de las células naturales de Killer, componente importante de la respuesta innata y son capaces de responder de manera frecuente en comunicación con células diana, por lo que lenalidomida mejora la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos. Tiene relación, con la producción de IL-2, a su vez estimulan la proliferación clonal de células T y la actividad celular de NK. (Kotla *et al.*, 2009, p.3)

Otro mecanismo que posee, es disminuir citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6), además aumenta la producción de IL-10, una citocinas antiinflamatoria, la estimulación de estas citocinas (IL-6) en el interior del microambiente nodal, en el que influye en las respuestas inflamatorias y que apoya el crecimiento tumoral y metástasis y que contribuye en la quimiorresistencia. La capacidad que tiene lenalidomida en reducir la actividad de IL-6, disminuye la señalización dentro del microambiente del linfoma que inhibe el crecimiento celular y la resistencia a la quimioterapia y estimulando la apoptosis. (Gribben, Fowler y Morschhauser, 2015, p4)

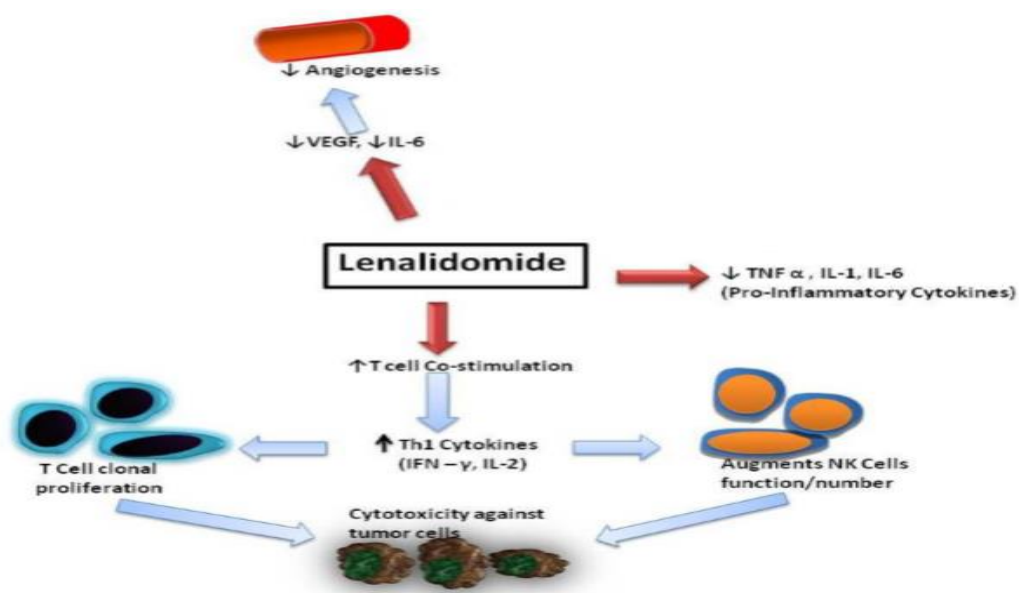
Los agentes inmunomodulares, incluyendo lenalidomida, actúa sobre los linfocitos T mediante la vía co-estimulante B7-CD28, eliminando el bloqueo, gracias al anticuerpo CTLA4-Ig, sin embargo, no regula la expresión de CD28 y B7 en los linfocitos T, pero inducen directamente a la fosforilación de tirosina de CD28 en las células T que conlleva a la activación de la vía de señalización de dicha molécula. Asimismo, la estimulación de células T por lenalidomida conduce a un aumento de las citocinas de tipo Th1, lo que produce una mayor cantidad de IFN- α y de IL-2, a la misma vez incrementa la proliferación de células T y de la actividad celular NK. (Kotla *et al.*, 2009, p.4)

Figura 28. Activación de las células con Lenalidomida.



Nota: Kotla *et al.*, 2009

Figura 29. Mecanismo de Lenalidomida.



Nota: (Kotla *et al.*, 2009, p.4)

Indicaciones y dosis terapéuticas

Las indicaciones que han sido aprobadas para aplicar la lenalidomida, como monoterapia en el tratamiento de mantenimiento en adultos en mieloma múltiple, gracias al resultado exitoso observado, se ha intensificado sus estudios en otros tipos de patologías, como en leucemia linfocítica crónica, así en el linfoma Hodgkin y neoplasias malignas solidas como en ovarios o carcinoma de células renales. Existe pocos casos que demuestran efectividad en trastornos dermatológicos como el prurigo nodular. (Ordis y Cosiglio,2013, p.363.)

Asimismo, la lenalidomida debe tomarse por vía oral, a la misma hora cada día, se puede administrar con o sin alimentos. Para el mieloma múltiple está indicado, pero combinado con dexametasona, con dosis inicial de 25mg una vez al día, los 21 días de ciclos repetidos de 28 días. Es utilizado para el tratamiento de linfoma de células de manto cuando la enfermedad ha recaído o progresado, la dosificación es la misma del mieloma múltiple. En el caso de pacientes con anemia dependiente de anemias causados por el síndrome mielodisplásicos, la dosis es de 10 mg al día y su continuación depende de la función de los hallazgos clínicos y de laboratorios. (EMA, 2010, p4)

Reacciones adversas

La lenalidomida es un análogo de talidomida, el cual es un principio activo con acción teratógeno, que causa defectos congénitos grave. Las anomalías más frecuentes focomelia y alteraciones en el sistema esquelético, malformaciones de órganos internos o craneofaciales. Sin embargo, la toxicidad hematológica por la disminución de la actividad de la medula ósea, ocasionando la disminución de los glóbulos blancos y plaquetas con neutropenia. (Ordi y Cosiglio, 2013, p.363)

Figura 30. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos.

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) ^o , nasofaringitis, neumonía ^o <u>Frecuentes</u> Sinusitis	<u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) ^o , neumonía ^o
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas ^{^o} , carcinoma basocelular ^{^o}
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia ^{^o} , leucopenias ^o , anemia ^o <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^o}	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia ^{^o} , anemia ^o <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^o} , leucopenias ^o
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia <u>Frecuentes</u> Deshidratación ^o	<u>Frecuentes</u> Deshidratación ^o , hiponatremia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	<u>Frecuentes</u> Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Vértigo	
Trastornos cardiacos		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio (incluido agudo) ^{^o} , insuficiencia cardiaca
Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea ^o , náuseas ^o , vómitos ^o , estreñimiento <u>Frecuentes</u> Dolor abdominal ^o	<u>Frecuentes</u> Diarrea ^o , dolor abdominal ^o , estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito <u>Frecuentes</u> Sudoración nocturna, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor de espalda <u>Frecuentes</u> Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular ^o	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda, debilidad muscular ^o , dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal ^o
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia ^o , edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia ^o , tos) <u>Frecuentes</u> Escalofríos	<u>Frecuentes</u> Pirexia ^o , astenia ^o , fatiga

Nota: (Agencia Europea de Medicamentos, 2010, p. 35)

Interacciones

La administración digoxina, medicamento indicado para insuficiencias cardíacas y arritmias supraventriculares, en conjunto con lenalidomida con múltiples dosis de 10 mg/ día incrementaron la exposición plasmática. Aunque se desconoce el efecto sea diferente en altas dosis terapéuticas. Asimismo, la administración concomitante con estatinas puede presentarse riesgo de rabdomiolisis, se recomienda monitorización clínica y de laboratorio, principalmente durante las primeras semanas. (FDA, 2017, p. 23).

Contraindicaciones

Se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo incluyendo los excipientes, en mujeres con capacidad de gestación

Fertilidad y lactancia

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar los métodos anticonceptivos que sean efectivos. En el caso de que una mujer quede embarazada o si el paciente es hombre y su pareja queda embarazada, se recomienda visitar a un especialista en patología teratogénicas para su evaluación y asesoramiento. Lenalidomida se puede encontrar presente en el semen humano en cantidades bajas durante el tratamiento, e incluso de suspenderlo, por lo que se debe usar preservativos. Aunque se desconoce que se excreta en leche materna, es por ello que debe interrumpirse la lactancia con el tratamiento. (EMA, 2010, p.24).

Farmacocinética

Lenalidomida se absorbe con rapidez y, seguidamente después de la administración oral, logra alcanzar concentraciones plasmáticas máximas en 1.5 horas. Al incrementar la dosis aumenta la concentración máxima y el área bajo la curva. No se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que resulta que no exista interacciones con otros medicamentos, no obstante, la semivida del medicamento original en plasma es de nueve horas, además, el 70 % de la dosis se excreta intacta por riñones. (Brunton *et al.*, 2011p. 1768)

Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico, el cual puede existir como formas ópticamente activas S (-) y R (+). Lenalidomida se produce como una mezcla racémica. En general, lenalidomida es más soluble en disolventes orgánicos; sin embargo, presenta una solubilidad máxima en un tampón de ácido clorhídrico 0,1 N. Además, esta, se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de

ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. (EMA, 2017, p.52)

Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del medicamento. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56 % y 44 %, respectivamente. (EMA, 2009, p.52)

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20 % en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50 % en la C_{máx} en plasma. (EMA, 2009, p.52)

Sin embargo, en los ensayos principales de registro de mieloma múltiple y de síndromes mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos. Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción oral de lenalidomida es similar entre los pacientes con MM, SMD y LCM. (EMA, 2009, p.52)

La unión *in vitro* de (14C) la -lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23 %, en los pacientes con mieloma múltiple y del 29 % en voluntarios sanos. Lenalidomida está presente en el semen humano (<0,01 % de la dosis) después de la administración de 25 mg/día, el medicamento es indetectable en el semen de los sujetos sanos, 3 días después de suspender el medicamento. (EMA, 2009, p.52)

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro*, indican que la lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. (EMA, 2009, p.52)

Por lo tanto, es improbable que lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente; es relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida, no es un sustrato de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la proteína de

resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2. (EMA, 2009, p.52)

Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitor sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2 en humanos. La mayor parte de lenalidomida se elimina por vía renal, la contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 90 %, con un 4 % de lenalidomida eliminada en heces. (EMA, 2009, p.52)

El metabolismo de lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxil-lenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado. A las dosis de 5 a 25 mg/día, la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con mieloma múltiple, con síndromes mielodisplásicos o con linfoma de células del manto. (EMA, 2009, p.52)

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos, para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorizar la función renal. (EMA, 2009, p.52)

Se estudió la farmacocinética de lenalidomida en sujetos con insuficiencia renal, debida a patologías no malignas. En este estudio, se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el aclaramiento de creatinina en la orina, medido a lo largo de 24 horas y el aclaramiento de creatinina. Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el aclaramiento total de lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. El AUC, aproximadamente 2,5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, 4 veces en sujetos con insuficiencia renal grave y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de sujetos con una función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. (EMA, 2009, p.52)

La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los sujetos con un aclaramiento de creatinina >50 ml/min a más de 9 horas en los sujetos con disminución de la función renal <50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral

de lenalidomida. La $C_{m\acute{a}x}$ fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30 % del medicamento del organismo. (EMA, 2009, p.52)

Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve ($N=16$, bilirrubina total >1 a $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) o $AST > LSN$) e indican que la insuficiencia hepática leve no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que el peso corporal (33-135 kg), el sexo, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, SMD o LCM) no tienen ningún efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de la lenalidomida en pacientes adultos. (EMA, 2009, p.52)

Trasplantes de células madres

Es importante mencionar, lo que significa las células madres, estas son células no especializadas de las cuales se derivan todas las células especializadas, estas se encuentran en la médula ósea, o en pequeñas cantidades en la sangre. Además, se pueden obtener de los fetos, las cuales son las mejores, ya que tienen mayor posibilidad de sobrevivir. El trasplante de médula ósea es un trasplante de célula madre; puede ser utilizado como parte de un tratamiento de la leucemia o algunos tipos de linfomas, inclusive de linfomas no Hodgkin. (Beers, 1997, p. 1293)

Es importante hacer mención sobre el significado de las células madres de la sangre, las cuales, son las células que se alojan y se desarrollan en la médula ósea éste es un tejido esponjoso que llena las cavidades de los huesos. Estas células tienen dos características fundamentales:

- 1- Tiene la capacidad de auto regenerarse de forma indefinida, durante toda su vida.
- 2- Están en la capacidad de producir todas las células de la médula ósea, de la sangre, del sistema linfático e incluso células de algunos tejidos. (Carreras, 2016, p.3)

Así mismo, Quesada afirma que

Las células madres también llamadas “células frontales”, han sido objeto de gran interés, debido a sus características y a su potencial, por lo que se han desarrollado investigaciones proporcionando conocimientos al respecto;

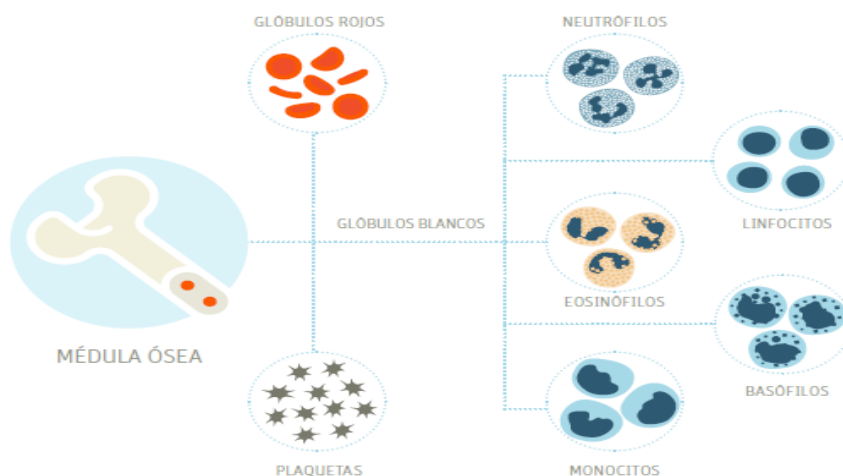
afirmando que estas células se desarrollan a partir de una sola célula fertilizada, así también individuos sanos reparan las células dañadas de un paciente, manteniendo la homeostasis de sus órganos tejidos. (p.1)

Además, las propiedades que las diferencias del resto de las células y el papel que representan en la medicina regenerativa, a su vez estas células se clasifican en totipotentes y en pluripotentes, por su capacidad de generar una o más tipos de células diferenciadas. la terapia basada en células madres adultas constituyen el tratamiento más innovador, para regenerar los tejidos patológicos, por lo que es vista como una nueva disciplina científica, hoy por hoy la principal aplicación de la CM es con la médula ósea. (Quesada, 2017, p. 2)

El trasplante de células madres tiene como objetivo, mejorar la respuesta de inducción y prolongar la remisión de la patología. En un autotrasplante de células madres, se extraen, almacenan y congelan las células madres del mismo paciente, en la preparación, el paciente recibe un tratamiento intensivo con altas dosis de quimioterapia y seguidamente las células extraídas se infunde al cuerpo del paciente. Actualmente se ha estudiado ampliamente los trasplantes autólogo y alogénico que ofrecen una posibilidad de cura a largo plazo. (Carrera, 2016, p.4)

Así mismo, el trasplante autólogo es considerado como terapia estándar en pacientes con linfoma difuso de células B grandes en recaídas y con sensible a la quimioterapia, se aplica para pacientes con histologías de células T, y en los otros tipos de LNH como es en el caso de linfoma folicular y linfoma de manto. El alogénico da un efecto mediado por el sistema inmunitario que puede producir remisiones a largo plazo. No obstante, se relacionan con alta tasas de complicación y de mortalidad. (Carrera, 2016, p. 3)

Figura 31. Las divisiones de las células madres



Nota; (Carrera 2016, p.1)

Glóbulos blancos o leucocitos

Son las células encargadas de defender al organismo, frente a las infecciones. Existen 5 tipos de leucocitos: neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos. Cada uno de ellos está encargado de funciones de defensa específicas. El déficit de leucocitos, neutrófilos o linfocitos recibe el nombre de leucopenia, neutropenia o linfopenia, respectivamente. (Carrera, 2016, p. 2)

Los linfocitos son las células más importantes de nuestro sistema inmunitario. Su misión es defender al organismo, detectando y eliminando todo producto ajeno a éste (como agentes infecciosos, tejidos extraños, células tumorales). Los linfocitos pueden encontrarse en la sangre y en el sistema linfático. (Carrera 2016, p. 3)

Glóbulos rojos o hematíes

Son las células encargadas del transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos y de llevar el dióxido de carbono (CO₂) de los tejidos hacia los pulmones para su eliminación con la respiración. El déficit de glóbulos rojos recibe el nombre de anemia. Así mismo, los elementos de la sangre encargados de prevenir y controlar las hemorragias cuando se producen lesiones de los vasos sanguíneos, son los denominados plaquetas. La falta de plaquetas se les llama trombopenia o plaquetopenia. (Carrera, 2016, p. 4)

El déficit simultáneo de los tres elementos celulares de la sangre (leucocitos, hematíes y plaquetas) se denomina pancitopenia. Tanto la dificultad de distinguir entre las células madre de la sangre y sus descendientes más cercanos, que también participan en la recuperación de la función medular, como la imposibilidad de obtenerlas de forma separada, han hecho que a todo este conjunto de células se les denomine progenitores hematopoyéticos. (Carrera, 2016, p. 5)

Además, como estos progenitores hematopoyéticos pueden obtenerse de distintas fuentes (médula ósea, sangre periférica, sangre de cordón umbilical), se ha cambiado la clásica denominación «trasplante de médula ósea» por la de «trasplante de progenitores hematopoyéticos». Con todo, la denominación «trasplante de médula ósea» sigue siendo la más empleada para designar todos los trasplantes hematopoyéticos. (Carrera, 2016, p.5)

Un trasplante hematopoyético, consiste en administrar células madres de un donante sano a un paciente enfermo. Es frecuente encontrar la administración de las células madre de la sangre del paciente al propio paciente, a este proceso se le llama autotrasplante o trasplante autólogo, esto no es a cierta, un verdadero trasplante, en este caso estamos rescatando la función medular, no realizando un trasplante. Con el trasplante autólogo se pretende eliminar las células neoplásicas, con altas dosis de quimioterapia, asociada o no a la radioterapia, para así recuperar la función medular lo antes posible, gracias a las células madre del propio paciente. (Carrera, 2016, p.6)

En algunas enfermedades la dosis de quimio-radioterapia que se necesita para la curación es tan alta que podría provocar la muerte del paciente por su toxicidad sobre la médula ósea. No se debe pasar por alto, que este tratamiento no solo afecta las células anómalas, sino también destruye, las células normales del organismo, muy en especial la de la médula ósea (mieloblación). Donde se produce una pancitopenia extrema, incompatible con la vida, La mejor manera de resolver esta toxicidad medular irreversible, es la administración del tratamiento intensivo (o tratamiento de acondicionamiento), las células madres de la sangre del propio paciente para así efectuar un rescate hematopoyético (Carrera, 2016, p. 6).

El tratamiento puede ser efectivo para curar algunas enfermedades o algunos tipos de linfomas, pero existen otros, como la mayoría de las leucemias, o las hemopatías congénitas neoplásicas; aquí se hace necesario un tratamiento intensivo con células madres normales que provengan de un donante sano y que sea compatible. (El trasplante alogénico, es aquel que se pretende eliminar parcial o totalmente las células enfermas, gracias a la quimioterapia^{^+/-} radioterapia y sustituirlas por otras normales procedentes de un donante sano. En tiempos atrás

se logró observar, que, con el mismo tipo de leucemia, el mismo tratamiento previo y de preparación para el trasplante, se lograron más curaciones si los pacientes recibían células madre de un donante sano, que si recibían de sus propias células madres. (Carrera, 2016, p. 6)

Figura 32. Desventajas y ventajas de los tipos de Trasplantes

Autogénico	<p>Rescatar la función medular del paciente, destruida por la administración de altas dosis de quimio- radioterapia.</p> <p>Mayor riesgo de recidivas - menor riesgo de complicaciones</p>
Alogénicos	<p>Sustituir la población celular anómala por una normal procedente de un donante sano y eliminar las células neoplásicas residuales gracias al efecto anti leucémico de la quimioterapia de acondicionamiento y de los linfocitos T del donante.</p> <p>Mayor riesgo de complicaciones.</p> <p>Menor riesgo de recidivas</p>
Singénico	<p>Eliminar las células neoplásicas gracias al efecto antileucémico de la quimioterapia del acondicionamiento y sustituir la población celular anómala por una normal procedente de un hermano gemelo univitelino, pero sin que esta pueda tener efecto antileucémico.</p> <p>Mayor riesgo de recidivas.</p> <p>Mayor riesgo de complicaciones.</p>

Nota: Carrera, 2016, p.7

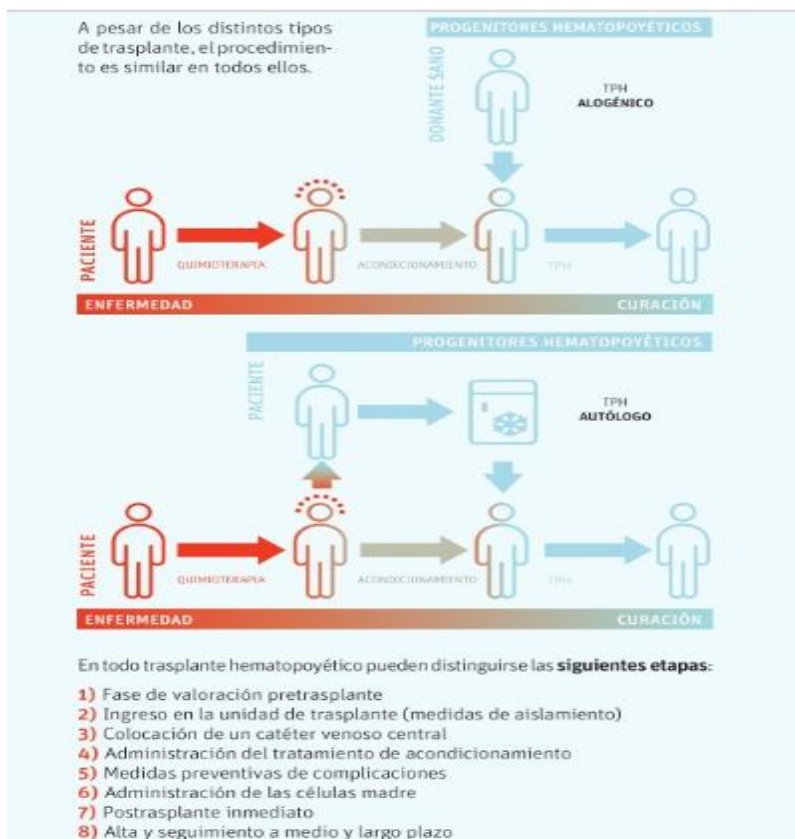
Lo más importante en un trasplante es la compatibilidad entre el donante y el receptor, esto se valora a través de un estudio de unas proteínas situadas en la superficie de todas las células del organismo, las cuales son llamadas antígenos leucocitarios humanos (ALH). Para realizar el estudio, toman una muestra de sangre o de saliva del paciente y del posible donante. Esto le permite identificar que donante tiene las células más parecidas a las del receptor, lo que aumenta las posibilidades de éxito del trasplante. Si tomamos en cuenta que todos los individuos heredan la mitad de los antígenos de su padre y la otra mitad la de su madre, es por ello que entre hermanos hay mayor compatibilidad. (Carrera, 2016, p. 8)

Las probabilidades de que los padres o hijos sean suficientemente compatibles, con el paciente es muy poca. Aunque es habitual su estudio para descartar esta posibilidad y la eventual necesidad de recurrir. El estudio de otros familiares no está indicado salvo en excepciones de consanguinidad, es más fácil encontrar un donante no emparentado en los registros de donantes. En aquellos casos que el paciente requiere de un trasplante alogénico para su curación y no cuenta con un donante familiar compatible, sus equipos de médicos discutirán con el paciente y su familia las posibilidades terapéuticas alternativas, en función del tipo de enfermedad y en la fase en la que se encuentra. (Carrera 2016, p.10).

Entre las alternativas terapéuticas está el trasplante a partir de un donante, o la unidad de sangre de cordón. Estos donantes voluntarios y unidades de cordón pueden estar localizados en los registros de donantes. En España se encuentra uno, creado en 1991, por la fundación Josep Carreras, cuenta con más de 200 donantes voluntarios, procedentes de todas las comunidades autónomas y con más de 60000 unidades de sangre de cordón almacenada. (Carrera, 2016, p. 10)

El procesamiento de las células madres, una vez que se tienen los progenitores hematopoyéticos pueden; -administrarse de forma inmediata al paciente – congelarse para su uso posterior o – manipular el producto obtenido para quizás mejorarlo. Dentro de las manipulaciones más usadas, es la purgado, con la finalidad de eliminar las células neoplásicas residuales en el producto obtenido. (Carreras, 2016, p. 11)

Figura 33. Procedimientos para la realización de trasplantes de células madres.



Nota: Carreras, 2016, p.32.

El trasplante de células madre es un procedimiento médico en el cual se usan médula ósea o células de sangre periférica que contienen células altamente especializadas, denominadas células madre hematopoyéticas, como parte de un plan de tratamiento. Las células madre hematopoyéticas son células formadoras de sangre y se encuentran tanto en el torrente sanguíneo como en la médula ósea. En la actualidad, a este procedimiento se lo denomina con mayor frecuencia trasplante de células madre en lugar de trasplante de médula ósea. Esto se debe a que generalmente lo que se trasplanta son las células madre obtenidas de la sangre y no

las células del tejido de médula ósea en sí, el trasplante de células madre se considera un tratamiento agresivo. (Carrera, 2016, p.12)

Por lo general, se utiliza solo en personas con LNH cuya enfermedad es progresiva o recurrente (consulte Estadios). En algunos subtipos de LNH, como el linfoma de células del manto y algunos linfomas de células T, los médicos pueden recomendar el trasplante de células madre, como parte del plan de tratamiento inicial, para evitar la recurrencia. Antes de recomendar un trasplante, los médicos hablarán con el paciente sobre los riesgos de este tratamiento. (Estrada, 2016, p.9)

Los médicos también consideran otros factores diversos, como el tipo de LNH, los resultados de los tratamientos previos, la edad y el estado de salud general del paciente. Lo fundamental de un trasplante de células madres es rescatar a los pacientes, después de una recidiva o cuando la enfermedad progresó, La incorporación de un trasplante trajo muy buenas, noticias para los pacientes ya que estos tuvieron una mejor supervivencia. (Greb et al. 2008 p.2)

Un alotrasplante usa células madre de un donante que es una persona sana, idealmente un hermano o un donante sin parentesco compatible. El tratamiento incluye inmunoterapia, radioterapia o inmunoterapia más actividad de “efecto injerto contra linfoma”, que se produce cuando las células del donante reconocen y destruyen las células del linfoma del paciente. El alotrasplante presenta riesgos mucho mayores para los pacientes que el autotrasplante, e incluyen enfermedad injerta contra huésped, que se produce cuando las células del donante dañan los tejidos u órganos del paciente (Carrera, 2016, p.14).

En el autotrasplante, se usan las propias células madre del paciente luego de la administración de quimioterapia en dosis altas. En el autotrasplante, el objetivo es destruir todas las células cancerosas presentes en la médula, la sangre y otras partes del cuerpo mediante el uso de dosis altas de quimioterapia, inmunoterapia y/o radioterapia. En el autotrasplante, las células madre del propio paciente se devuelven a su organismo después de completar la terapia de dosis altas. Entonces, las células madre auto trasplantadas actúan creando médula ósea sana. (Carrera, 2016, p.14)

CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se enmarca la metodología realizada para llevar a cabo la investigación, por lo tanto, se analizó el enfoque que la caracteriza, las notas de información utilizadas, los criterios de inclusión y exclusión, como también las categorías de los análisis.

Enfoque de la investigación

La presente investigación, es de tipo cualitativo, por cuanto posee características específicas, además describe y comprende los medios detallados, tratando de enmarcar en acciones significativas, de igual forma pretende esclarecer experiencias teóricas de personas que han realizado investigaciones sobre el tema. De tal manera que se realice una revisión bibliográfica de artículos publicados a nivel mundial, tanto en Español como en Inglés, no fueron investigados artículos en otros idiomas, diferentes a estos.

Al respecto, Hernández, (2014), afirma que un enfoque cualitativo de una investigación se caracteriza por:

“áreas o temas de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación preceda a la recolección y el análisis de datos.” (p.7)

Es cualitativo, porque se realiza recolección de datos teóricos, de teóricos expertos en la materia, además de la investigación bibliográfica se utilizó la técnica de la entrevista a especialista en oncología, para posteriormente analizar los datos obtenidos tanto de las opiniones como de las referencias bibliográficas.

También para el análisis de datos se recurrió a técnicas características del enfoque cualitativo.

Diseño de la Investigación.

El trabajo presenta los siguientes diseños de investigación

Diseño transversal. Según Hernández, (2014, p154), “ Recolectan datos en un solo momento con el propósito de describir variables y analizar su incidencia en interrelación en un momento dado”.

Es de índole transversal porque explora la información sobre el tema en estudio, el cual, es poco conocido actualmente y, además, que servirá como punto de referencia para otras investigaciones.

Diseño descriptivo. De acuerdo a Hernández, (2014, p155), ‘‘los estudios descriptivos permiten detallar situaciones y eventos, es decir, como es y cómo se manifiesta determinado fenómeno y busca especificar propiedades importantes de personas, grupos, comunidades o cualquier otro fenómeno que sea sometido a análisis.’’

Es descriptivo, porque se indaga procesos de investigación en poblaciones específicos, como son los pacientes que presentan linfomas no Hodgkin, donde se enfoca sus estudios dando seguimiento a estos pacientes en un momento dado. Así como los datos obtenidos por las entrevistas que fueron aplicadas a los especialistas en el tema.

Diseño narrativo: Según Hernández, (2014, p488), se pretende entender la sesión de hechos a partir de la recolección de datos a las entrevistas o documentos (cartas) de cada participante sobre el planteamiento o fenómeno para desarrollar la narrativa individual’’.

Se va a guiar por estudios científicos, los cuales realizaron procesos secuenciales de tratamientos en LNH, como también las entrevistas aplicadas a expertos, que tienen relación directa con este tipo de patologías en Costa Rica.

Sujeto. De acuerdo a Hernández (2014), se define como ‘‘ Un grupo de personas, sucesos, etc., sobre el cual se habrán de recolectar los datos, sin que necesariamente sea estadísticamente representativo de la población que se estudia’’.

Fuentes de información

En este apartado se tomará en cuenta los siguientes artículos científicos, para la revisión bibliográfica:

Tabla 7. Nota de información.

Artículo	Resumen
<ul style="list-style-type: none"> 2009, Habermann et al, Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma, Estados Unidos. 	<p>En este artículo se investigó la eficacia y seguridad en pacientes con linfoma de manto refractario a una dosis de 25mg/ día de lenalidomida, se mostró una duración de respuesta de 5 años y el evento adverso de mayor frecuencia es la trombocitopenia.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2013, Arredondo et al, Peri-Infusional Adverse Reactions to Rituximab in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma, Mexico. 	<p>En este estudio se evaluó la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas de la perfusión de rituximab en 550 pacientes con Linfoma No Hodgkin, en el que se demostró que dicho medicamento posee un perfil de seguridad favorable, además entre más lento sea la infusión, mayor será las reacciones alérgicas presente en los pacientes.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2013, Wang et al, Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial, Estados Unidos 	<p>En este se analizó si la combinación de lenalidomida y Rituximab es eficiente para el tratamiento en Linfoma difuso de células B grandes en 45 pacientes, los cuales el 6 paciente obtuvieron una respuesta completa y 15 respuesta parcial.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2014. Fowler, Davis, Rawal y Nastoupili, ``Safety and activity of lenalidomide and rituximab in 	<p>En este estudio se evaluó la eficiencia y seguridad de lenalidomida combinado con</p>

<p>untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial”, Estados Unidos.</p>	<p>Rituximab, en 110 pacientes con linfoma folicular y linfoma zona marginal, con dosis de 20 mg/ día de lenalidomida con 375 mg/m² se observaron efectos hematológicos como neutropenia y 65 pacientes obtuvieron una respuesta completa</p>
<ul style="list-style-type: none"> • . 2014, Ivanov et al, Efficacy and safety of lenalidomide combined with rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, Francia 	<p>En este trabajo se demostró que la combinación de lenalidomida con rituximab es una estrategia prometedora terapéutica, en el que se analizó a 17 pacientes con LDCBG recidivante o refractario con lenalidomida, se obtuvo un 45% de supervivencia global de 24 meses, además los efectos adversos se incluyeron trombocitopenia y neutropenia, pero fueron manejables.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2015. Aguiar et al., “Late-onset neutropenia after rituximab containing therapy for non-Hodgkin lymphoma, España. 	<p>En este estudio se investigó la aparición de neutropenia de inicio tardío definido de acuerdo al conteo absoluto neutrófilo de ≤ 0.5 and $< 1.0 \times 10^9/L$) or grade 4 (ANC of $< 0.5 \times 10^9/L$) en 183 pacientes con tratamiento de rituximab en monoterapia o combinada con quimioterapia, aunque su incidencia fue baja pero real.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2015, Chong et al, “Combination of lenalidomide and rituximab overcomes rituximab-resistance in patients with indolent B-cell and mantle 	<p>En esta se evaluó la eficacia de la administración de lenalidomida con rituximab en 26 pacientes con linfoma de manto y 11 con linfoma de manto, por medio de la tasa de</p>

<p>cell lymphomas. Estados Unidos</p>	<p>respuesta global. No obstante, da respuestas duraderas y resultados aceptables en toxicidad.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2015. Leonard et al, Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients with Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance), Estados Unidos. 	<p>Es un ensayo que consistió en proporcionar información relacionado con la actividad de lenalidomida, en el que se incluyó a 91 pacientes con Linfoma folicular. Se demostró que en combinación con rituximab mostraba más efectividad.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2015, Witzig et al, A comprehensive review of lenalidomida therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma, Estados Unidos 	<p>Es una investigación que realiza una recopilación de evidencias de la monoterapia y en combinación de lenalidomida en las distintas fases del linfoma no Hodgkin en células B, además, la evidencia proporcionó la base para la combinación con rituximab y el uso óptimo de este fármaco.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2016, Mondello et al., Lenalidomide in Relapsed or Refractory diffuse large B-cell Lymphoma: Is it a valid treatment option, Italia 	<p>En esta investigación se evaluó en 123 pacientes con DLBCL, los cuales recibieron 15 o 15 mg/día de lenalidomida durante un año, demostró que el evento adverso frecuente fue la mielosupresión reversible y con una toxicidad hematológica principalmente anemia seguido de neutropenia, no obstante, se evidencio que lenalidomida es una opción segura y eficaz.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2018, Stefoni et al., 'Lenalidomide in Pretreated Mantle Cell Lymphoma 	<p>En este estudio determinó la eficacia de lenalidomida en setenta</p>

<p>Patients: An Italian Observational Multicenter Retrospective Study in Daily Clinical Practice (the Lenamant Study), Italia</p>	<p>pacientes con linfoma de células del manto</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2018, Morschhauser et al, Rituximab plus lenalidomide Advanced untreated follicular lymphoma, 	<p>Se evaluó el uso de Rituximab mas lenalidomida en relación con rituximab mas quimioterapia en 1030 pacientes con linfoma folicular en estado avanzado, en el que se llegó a la conclusión que ambas combinaciones posee similar eficacia, sin embargo, se presentaron reacciones cutáneas los pacientes que se les administraron lenalidomida y rituximab, mientras que en el caso de rituximab con quimioterapia la presencia de anemia</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2019, Broccoli et al, Lenalidomide in Pretreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Italia. 	<p>En esta investigación se comprobó la eficacia y seguridad del uso de lenalidomida en 153 pacientes con linfoma difuso de células B grandes en la práctica real. Se demostró que existe toxicidad hematológicos, lo cuales fueron neutropenia de grado 3 y4, no obstante, la lenalidomida es una opción de tratamiento factible en pacientes con LNH.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2012, Romàn. Análisis de la utilización clínica de rituximab en los hospitales con LNH: Atendidos en Hospitales 	<p>Se analizó el perfil de utilización, efectividad de Rituximab a través de la información de los expedientes clínicos y de la evolución</p>

nacionales de la Caja Costarricense de Seguro Social, en el periodo 2008-2009, Costa Rica.	después de un año, el cual esta investigación confirma que se obtiene una ventaja real en pacientes con Linfoma no Hodgkin.
<ul style="list-style-type: none"> • 2016, Rojas. 'Resultados del tratamiento del Linfoma No Hodgkin Difuso de células B Grandes con R-CHOP en el servicio de Hematología del Hospital Calderón Guardia en Costa Rica. 	Este trabajo se determinó que la respuesta de tratamiento de Rituximab combinado con quimioterapia (Doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida) en pacientes que el 80 % de la población de estudio obtuvo una desaparición de toda evidencia clínica de LNH.

Nota: Elaboración propia, 2019.

En la investigación, se realizará entrevistas a especialistas de la Caja Costarricense del Seguro Social, en el que participaran 4 oncólogos y 3 hematólogos.

Categoría de análisis

El presente apartado corresponde a la categoría de análisis planteadas en esta investigación.

Categoría 1- Nivel de efectividad de la monoterapia de la lenalidomida y la rituximab, en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

Es la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera (RAE, 2019), combinando estos dos fármacos.

Categoría 2- Beneficios de la combinación de la lenalidomida y rituximab en tratamiento del linfoma no Hodgkin.

Bien que se hace o se recibe (RAE, 2019), son todas aquellas ventajas que recibe un paciente con el tratamiento de la lenalidomida y la rituximab en forma combinada.

Categoría 3- Grado de conocimiento sobre el tratamiento del linfoma no Hodgkin de especialistas de Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).

Acción y efecto de conocer (RAE, 2019), nivel de conocimiento de algunos especialistas en oncología de la CCSS.

Criterios de inclusión.

En esta investigación, se utilizará artículos menores a los últimos 10 años de publicación, en los cuales hace referencia a Lenalidomida y Rituximab de manera combinada e individual en el tratamiento de Linfoma no Hodgkin sobre la eficacia y seguridad en su administración.

En la realización de las entrevistas serán utilizadas para la última categoría de análisis, la cual abarca el conocimiento de tres hematólogos y una oncóloga sobre lenalidomida y rituximab individual y combinada en el tratamiento de Linfoma no Hodgkin para elaborar un mejor criterio investigativo, a través de un cuestionario con diez preguntas.

Los profesionales que colaboraron con estas entrevistas son:

-El Dr. Miguel Ángel De Je Rodríguez Pineda, médico especialista en Hematología, labora como jefe del servicio de Hematología en el Hospital México.

-Dr. José Gerardo Rojas Rodríguez, médico especialista en Hematología, labora en el Hospital Calderón Guardia.

-Dra. Dalay Zamora, médica especialista en Oncología, labora en el Hospital Enrique Baltodano Briceño.

-Dr. Rafael Rojas Suarez, médico especialista en Hematología, labora en el Hospital San Juan de Dios.

Criterios de exclusión.

En la investigación se excluyeron artículos de los cuales, información del uso de lenalidomida y rituximab en patologías no relacionadas con Linfoma no Hodgkin, y que además se utilizará fármacos estudiados, por último, se excluyeron los artículos mayores a los últimos 10 años y aquellos que no son del idioma español e inglés.

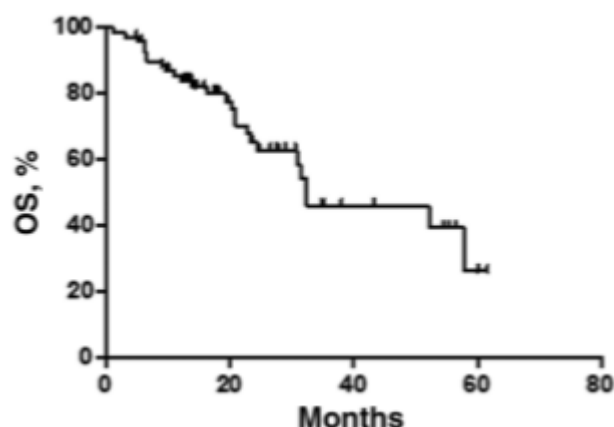
CAPITULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADO

Categoría 1. Niveles de efectividad y seguridad entre la quimioterapia con rituximab y la monoterapia lenalidomida

Con relación a los resultados que se han obtenido con la aplicación de la lenalidomida, puede tomarse como efectivo, cuando este fármaco es aplicado y los pacientes muestran una respuesta positiva al medicamento, también puede tomarse como efectivo, si les da la posibilidad a los pacientes de alcanzar un lapso mayor de vida y mejorando su nivel de vida. Es importante mencionar que los resultados dependen de las características del paciente.

Relacionado con lo anterior, puede mencionarse, el estudio llevado a cabo por Broccoli *et al.* (2019) en Italia, realizaron un seguimiento en 153 pacientes de edad avanzada, se les administraron un promedio de 15 mg/ día por vía oral, de lenalidomida, sin embargo, las dosis dependían de las características, comorbilidad y la edad del paciente. En este ensayo se observó que treinta y seis pacientes mostraron una respuesta completa, pero solo 7 recayeron y el resto se les dio seguimiento, los cuales alcanzaron una mediana de cinco años después del tratamiento sin recaídas. (p.1248).

Por otra parte, existe otra investigación llevado a cabo por Stefoni *et al.* (2018) donde se encontró una similitud en los artículos mencionados, sin embargo, se investigaron en setenta pacientes con linfoma de manto celular, en el cual 52 se les administro lenalidomida. En este estudio se logró observar, en un promedio muy significativo, después del tratamiento los pacientes sobrevivieron, sin la aparición de nuevas metástasis durante 26,3 meses, en el que se observa en la figura 36. Es importante mencionar que, de los 52 pacientes, 14 de ellos obtuvieron respuesta completa y 5 obtuvieron respuesta parcial durante el tiempo de seguimiento. (p.1035)

Figura 34. Supervivencia libre progresión.

Nota: Stefoni *et al.*, 2018, p.1036.

Por otra parte, *Leonard et al.*, (2015), se analizó la aplicación de la lenalidomida en 91 pacientes con Linfoma folicular, sin embargo, solo a 45 pacientes se les administró, aplicándoles una dosis de 15mg al día, en un ciclo de 28 días, seguido de 7 días de descanso, luego 20mg por día en un ciclo de 28 días, seguido de 7 días de descanso, en los ciclos de 2 a 12, vía oral. La supervivencia global en la investigación fue de 24 pacientes y con una respuesta completa de nueve personas, tasa de respuesta parcial con un 33%. Tiempo de progresión mediana, 11 años y 2 años tiempo de progresión. (p. 3638)

A su vez, *Mondello et al.*, (2016), realizó una evaluación con 123 pacientes, con linfoma difuso de células B grandes, de los cuales 99 recibieron una dosis de 25 mg/día y el restante 15 mg/día de lenalidomida, durante un ciclo de 28 días. En este se observó que los pacientes que recibieron la menor dosis de este medicamento, obtuvo una menor respuesta global en comparación con la otra dosificación (44 versus 2 pacientes). Como también, el promedio de respuesta del tratamiento en los pacientes fue 9 meses y la supervivencia libre de progresión fue de 2 años y nueve meses con 25 mg/día, en cambio, la de la baja dosificación fue de una diferencia menor de 10 meses. (p.1110)

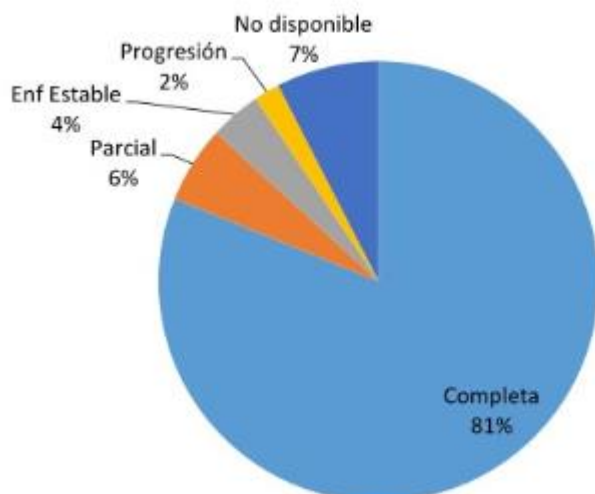
Asimismo, *Witzig et al.*, (2015), en Estados Unidos realizaron recopilaciones de diversas investigaciones sobre lenalidomida en los distintos tipos de LNH, en los que evaluaron una investigación que incluyó a 49 pacientes recidivante y refractarios, obteniendo un promedio de supervivencia, libre de progresión (SLP) de aproximadamente 6 meses, e incluso un estudio

realizado en América del Norte, en el que se inscribió a 217 pacientes el SLP fue de 3,7 meses (p.1668)

Con relación al estudio elaborado por Morschhauser et al, (2018), donde se analizó a 517 pacientes, los cuales no habían sido tratados previamente por esta enfermedad, se les administró rituximab a una dosis de 375mg/m² por cada ciclo en conjunto con quimioterapia, en lo que se demostró que 336 pacientes obtuvieron una desaparición o disminución del tumor y de los signos. El restante, mostraron una progresión de la enfermedad o murieron, no obstante, a 112 de la población estudiada no tenía completa la información o se les realizaron los estudios de evaluación por medio de la tomografía computarizada fuera de las 120 semanas, que fueron la duración del tratamiento. Además, la supervivencia libre de progresión por tres años fue de un 78 % de la población. (p.939)

Adicionalmente, en una tesis realizada por Rojas, (2016), se estudió a 71 pacientes con linfoma difuso de células B grandes, en el que se les dio Rituximab con quimioterapia se encontraron que el 43 (81%) de la población estudiada mostró una respuesta completa, es decir, una eliminación del tumor o de los signos de linfoma no Hodgkin, como se puede observar en la figura 37. Además, el promedio de sobrevida antes de la primera recaída fue de 30,3 meses, y una sobrevida global de 32,1 meses en la finalización del tratamiento. (p.19)

Figura 35. Distribución según respuesta final del tratamiento con R-CHOP en los pacientes con Linfoma No Hodgkin Difuso de células B grandes.



Nota: Rojas, 2016, p.20.

De igual forma, una tesis realizada por Romàn, 2012 en Costa Rica, en el que se estudió a ochenta y seis pacientes con distintos tipos histológicos de LNH en los centros hospitalarios más importante de Costa Rica, en el que se encontraron que de los 40 pacientes con linfoma difuso de células B grandes investigados solo 27 mostraron una respuesta completa, además se tomó en cuenta a 25 pacientes con linfoma folicular y en el que obtuvo 16 pacientes con dicho resultado, como se demuestra en tabla 7.

Tabla 8. Efectividad del rituximab + quimioterapia según tipo histológico de LNH que recibieron ese tratamiento en la Caja Costarricense de Seguro Social.

Respuesta	LNF	LNHDCG	Otro LNH	Total
RC	16	27	10	53
RP	1	1	3	5
RG	17	28	13	58
Refractario	6	11	5	22
Ni	2	1	3	6
Total	25	40	21	86

Nota: Romàn, 2012, p. 75.

En relación, con la seguridad de lenalidomida y rituximab en el tratamiento para los linfomas no Hodgkin específicamente los de tipos B, como se demuestra en la tabla (8), los pacientes que recibieron rituximab fue combinado con quimioterapia, el cual ocasiona daño en la médula ósea, ya que esta se encarga de producir distintas células protectoras y sanguíneas del cuerpo, lo que ocasiona neutropenia y trombocitopenia en los pacientes, además esto conlleva al aumento de infecciones que pueden ser mortales para ello. En el caso de la lenalidomida, existen casos de trombosis y de igual manera neutropenia y fatiga.

Por su parte, existe una investigación elaborada en México por Arredondo *et al.*, 2013, en el que se analizó las reacciones adversas luego de la administración por infusiones de rituximab, donde se incluyeron a 550 pacientes. En este estudio se pudo observar que 31 pacientes mostraron reacciones adversas, por lo que 26 personas sufrieron en las primeras infusiones de manera rápida (tiempo medio fue de 172 minutos) y el restante se les administró con un tiempo medio de 273,8 min(lenta). (p. 551)

Tabla 9. Efectos adversos más frecuente con el tratamiento de Lenalidomida y Rituximab en linfomas no Hodgkin.

Artículos	Rituximab	Artículos	Lenalidomida.
Morschhauser et al. 2018, p.944.	Neutropenia Anemia Fatiga Estreñimiento. Vómitos Neuropatía periférica Reacciones cutáneas. Trombocitopenia	Habermann et al. 2009, p.347	Neutropenia Leucopenia. Trombocitopenia
		Leonard et al. 2015, p.3638.	Neutropenia. Fatiga Trombosis de grado3 Trombosis con grado Infecciones con Neutropenia con rash.
Rojas 2016, p.66	Inmediatos: nauseas + vómitos, prurito +brote cutáneo, dificultad respiratoria, diarrea, dolor abdominal, prurito +dificultad respiratoria. Tardíos: Prurito-urticaria, insomnio, cefalea nauseas	Mondello et al. 2016, p,1111.	Mielosupresión reversible: anemia. Trombocitopenia. Neuropatía periférica. Fatiga.
		Stefoni et al. 2018, p. 1036.	neutropenia. trombocitopenia. toxicidad gastrointestinal
Arredondo et al. 2013, p. 551.	Erupción cutánea, Disnea Prurito	Broccoli et al. 2019, p.1250.	Neutropenia Leucopenia Fiebre Nausea

Nota: Elaboración propia, 2019.

Así mismo, tomando en cuenta lo expuesto por Aguilar *et al.*, (2015), donde da a conocer, algunas propiedades de la rituximab, afirma sobre la incidencia de la neutropenia de inicio tardío, después de aplicar la rituximab, es decir se midió a partir de la última dosis de tratamiento. Los resultados fueron que 11 pacientes de 183 pacientes con neutropenia de inicio tardío, dos pacientes presentaron complicaciones, una con desenlace fatal, los demás tuvieron una recuperación de la mayoría de los casos. (p.2)

Tabla 10. Respuestas globales de Rituximab y Lenalidomida.

Tipo Histológico de LNH.	Lenalidomida. (No. Total=142 pacientes)	Rituximab.(No. Total= 424 pacientes.)
Linfoma folicular	24	16
	-	335
Linfoma Difuso de Células B grandes	46	27
	45	46
Linfoma de Manto.	8	-
	19	

Nota: Broccoli et al. (2019); Habermann et al. (2009); Leonard et al. (2015); Mondello et al. (2016); Morschhauser et al. (2018); Rojas, 2016; Romàn, (2012); Stefoni et al. (2018).

Como se puede observar en tabla número 9, sobre las respuestas globales del tratamiento de rituximab y lenalidomida en pacientes con linfoma folicular, difuso de células grandes y linfoma de manto; en lo que refiere a la aplicación de la lenalidomida, en linfoma folicular, 24 pacientes obtuvieron una respuesta global, con relación a la rituximab, la respuesta global fue de 16 en un grupo de estudio 335 en otro grupo. En lo que se refiere al tratamiento de linfoma difuso de células grandes, se tomaron dos grupos uno se obtuvo una respuesta global de 46 pacientes y en el otro 45, en cuanto a la aplicación de rituximab un grupo 27 pacientes con respuesta global y 46 en el otro grupo, Así mismo, dos grupos de linfoma de manto, recibieron lenalidomida con un resultado de 8 pacientes con respuesta global y, en el segundo grupo 19 pacientes obtuvieron la respuesta global.

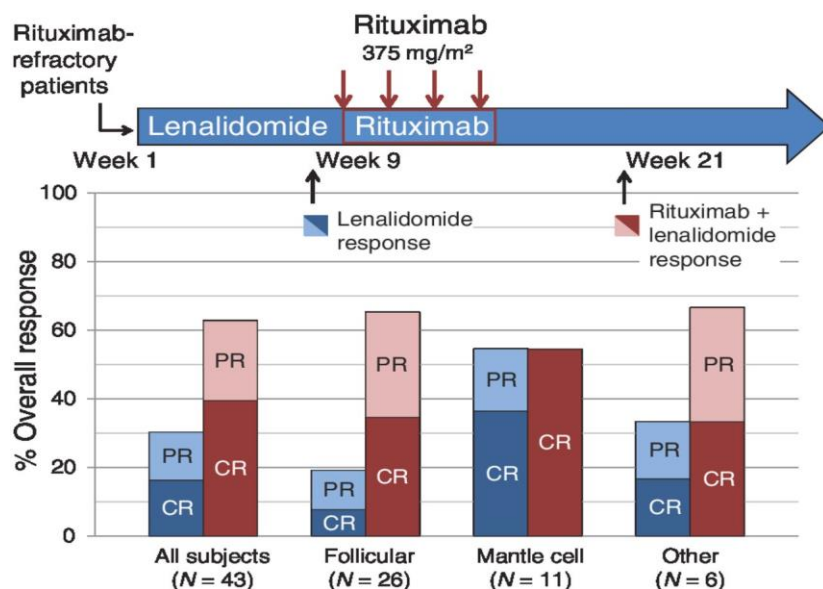
Categoría 2. Eficacia de la combinación de lenalidomida y rituximab.

Morschhauser *et al.*, (2018), realizó un estudio en el que se administró a los pacientes con linfoma folicular, rituximab y lenalidomida (20mg) durante 18 ciclos, seguido se les administro terapia de mantenimiento con rituximab, se obtuvieron que, de 513 pacientes estudiados, 335 mostraron una respuesta global, es decir, una desaparición o disminución del tumor con evidencia clínica. Además, 90 personas con progresión de la enfermedad o muerte, en cuanto a la supervivencia libre de progresión en tres años fue de un 77 % de la población estudiada. (p.939)

Leonard *et al.*, (2015), investigó a 45 pacientes con linfoma folicular, que de igual manera se les administró 15 mg/ día de lenalidomida con Rituximab, obteniendo que 18 pacientes con una respuesta completa y 15 con una respuesta parcial, asimismo, la adición de rituximab permitió que una mayor duración del tratamiento, ya que, solo dos pacientes mostraron trombosis, el cual, es una complicación asociada a lenalidomida y se observó que dos años fueron el tiempo de progresión de los pacientes.(p.3638)

Al mismo tiempo, Chong *et al.*, (2015), realizaron un estudio con 50 pacientes con 10 mg de lenalidomida durante los primeros 8 semanas, seguidamente, rituximab con cuatro dosis semanales, de los cuales siete interrumpieron el tratamiento antes de que fueran evaluados. Por lo que, los pacientes con linfoma de manto mostraron una respuesta global de 6 personas con la monoterapia de lenalidomida, en cambio con la adición de rituximab no existió cambio. En contrario, con linfoma folicular que la tasa de respuesta fue mayor luego de la administración con rituximab, como se puede ver en la figura 36. (pp. 9-10)

Figura 36. Respuesta Global

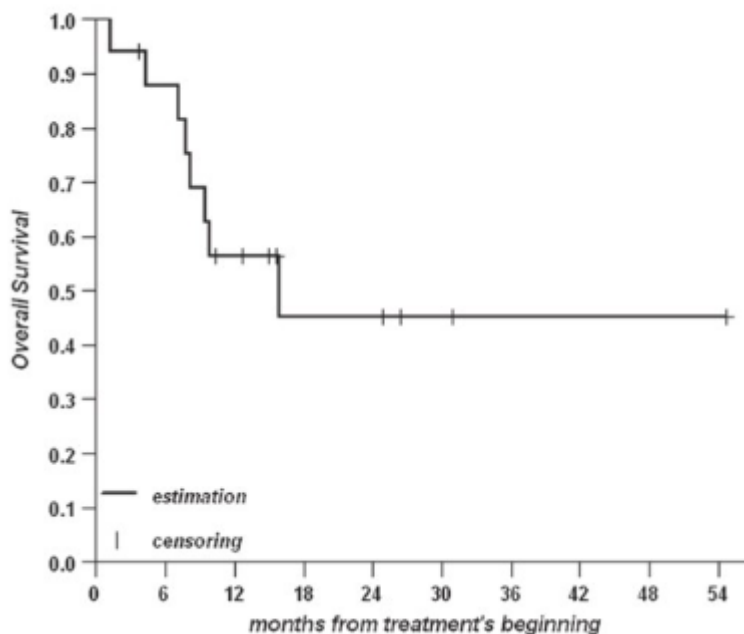


Chong *et al.*, 2015, p.30.

Ivanov *et al.*, 2014, investigó a 17 pacientes con linfoma difuso de células B grandes, en el que 16 pacientes era refractarios, es decir, ya se les había administrado alguna línea de tratamiento con quimioterapia y dos tenía una recaída de la enfermedad, por lo que se les administró la combinación de estos medicamentos, aunque tres se les interrumpió el tratamiento por toxicidades gastrointestinal y una progresión explosiva de la patología, por lo que solo se estudió a catorce pacientes, de los cuales, un paciente con respuesta parcial y solo la mitad mostraron una respuesta completa. (p.2509)

Seguidamente, se les dio seguimiento, lo que dio como resultado 26,5 meses como la mediana de duración de la respuesta, ya que, dos pacientes obtuvieron recaída después de los 4 meses a 27 meses y el restante mostraron desaparición del tumor, el único paciente que mostró una respuesta parcial después de los tres meses progresó después de cinco ciclos de tratamiento. Además, la mediana de la supervivencia global fue de 45% de la población, como se observa en la figura 37. (p.2510)

Figura 37. Supervivencia global.



Nota: Ivanov *et al.*, 2014, p. 2510.

Wang *et al.*, (2013), investigó la combinación en linfoma folicular y LBDCG en 45 pacientes que recibieron 20 mg de lenalidomida cada ciclo en combinación con rituximab durante el ciclo 1 con un total de 185 ciclos. Existió pacientes que se les hizo reducción a la dosis y la neutropenia fue la causa más frecuente, por lo que existió disminución de la dosis. (p.1093)

Por su parte, quince de la población estudiada obtuvo una respuesta global, el grupo restante, se les aumentó o ninguna de las respuestas, es decir, mostraron enfermedad estable. LBDCG, solo siete personas mostraron una respuesta completa, caso contrario al linfoma folicular, ya que, existió cero pacientes, aunque la muestra de este linfoma es sumamente pequeña. Aunque nueve de los quince pacientes procedieron a trasplante de células madres. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,7 meses y con un tiempo de seguimiento de 29,1 meses. (p.1906)

Tabla 11. Tasas de respuesta estratificadas por subtipo de enfermedad.

	Total (45 pacientes)	Linfoma Difuso de células B grandes(32pacientes)	Linfoma folicular. (4 pacientes)	Otro Linfomas. (9 pacientes)
Respuesta Completa.	10	7	0	3
Respuesta Parcial.	5	2	1	2
Respuesta Global.	15	9	1	5
Progresión de la enfermedad.	15	12	3	0
Enfermedad estable.	11	9	0	0
Pacientes no evaluados.	4	2	0	2

Nota: Wang et al. 2013, p. 1905.

Fowler et al. (2014), investigó a 50 pacientes con linfoma folicular y 30 con linfoma de la zona marginal, aunque 6 pacientes se les interrumpió por presentar reacciones adversas a la perfusión debido a la rituximab. los resultados con 40 pacientes con linfoma folicular fue de 40 personas (35 con respuesta completa y 5 respuesta parcial), en el caso de los 27 con linfoma de la zona marginal se obtuvo 18 pacientes con respuesta completa y seis con respuesta parcial, por lo que la combinación fue más activa en pacientes con linfoma folicular. La supervivencia global en linfoma marginal fue de un 100 %, mientras que en el linfoma de folicular fue de 94 %. (p.1314)

Categoría 3. Grado de conocimiento sobre el tratamiento de Linfoma No Hodgkin, a través de las opiniones de expertos, como los oncólogos y hematólogos a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social

Tabla 12. Conocimientos sobre los fármacos rituximab y lenalidomida

Hematólogo 1	Hematólogo 2	Hematólogo 3	Oncólogo 1
<p>El rituximab se utiliza en pacientes que recaen de linfoma folicular, pero la lenalidomida no se utiliza a nivel costarricense, pero esta propuesto como parte de los estudios que se hacen a nivel mundial.</p>	<p>Bueno, el rituximab es un anticuerpo monoclonal, que se utiliza para el tratamiento de este... hematologías malignas de tipo , principalmente lo que es linfoma y leucemias de tipo B, el rituximab fue utilizado por primera vez hace 20 años, en un estudio muy famoso, donde se comparó, el uso de quimioterapia tradicional versus el uso de quimioterapia con rituximab, donde se demostró una sobrevida significativa y una respuesta mucho mejor en pacientes con linfoma, a partir de ahí, es que hoy en día es "standar Practice" en muchos de estos diagnósticos.</p> <p>La lenalidomida es un inmunomodulador que tiene diferentes mecanismos, dentro de estos es un inhibidor de angiogénesis, hay una droga más vieja que es la talidomida. Fue muy famosa, hace como 50 a 60 años, porque en Estados Unidos hubo una crisis de salud pública, en donde hubo niños que nacieron con una enfermedad llamada focomelia asociadas con talidomida, por lo que la</p>	<p>rituximab, es un anticuerpo monoclonal antiCD20 que se utiliza para linfomas no Hodgkin. Tipo B. Tiene como 15 años en el mercado y ha cambiado el pronóstico.</p> <p>La lenalidomida es un inmunomodulador que es familia de la talidomida y que juntos, el esquema R-R se utiliza más que todo para algunos linfomas de bajo grado, más que para LLC o linfomas de bajo grado.</p>	<p>Bueno, el rituximab es un medicamento que inhibe el antígeno CD20 y que se utiliza en los linfomas no Hodgkin, específicamente de las células B.</p>

	<p>FDA la paró y la sacó del mercado y muchos años después empezaron hacer estudios con talidomida y se demostró que tenía efectividad antineoplásica inicialmente en una condición que se llama mieloma múltiple. Por lo que lenalidomida es como la segunda generación de este grupo de este medicamento, e incluso hay una tercera generación de un medicamento que se llama pomalidomida.</p> <p>Lenalidomida tiene como indicaciones en muchos pacientes con mieloma múltiple y hoy en día se utiliza para otros tipos de linfomas B.</p>		
--	--	--	--

Nota: elaboración propia, 2019.

Tabla 13. Opinión de especialistas sobre el uso de Rituximab en Linfoma No Hodgkin

Hematólogo 1	Hematólogo 2	Hematólogo 3	Oncólogo 1
<p>Es vital, porque especialmente los linfomas B que son CD20+, la introducción de rituximab en esos pacientes, ha mejorado la sobrevida.</p>	<p>Bueno, como te lo explicaba la combinación con rituximab con quimioterapia es el tratamiento estándar para muchos de los pacientes.</p>	<p>Que.... que el paciente con linfomas no Hodgkin debe recibir si o si.</p>	<p>Siento que es útil para el tratamiento en los pacientes con linfoma no Hodgkin, sin embargo, se combina con varios protocolos de quimioterapia.</p>

Nota: Elaboración propia, 2019.

Tabla 14. Uso de Rituximab como monoterapia y los beneficios que recibió el paciente, de acuerdo a los especialistas

Hematólogo 1	Hematólogo 2	Hematólogo 3	Oncólogo 1
<p>Se utiliza en la recaída de linfoma folicular o de bajo grado. Se usa una dosis semanal, cuatro dosis y hay respuestas, aunque no todo el mundo responde, pero hay gente que si responde.</p>	<p>Bueno, te decía que existe muchos tipos de linfomas no Hodgkin, más de 90 tipos, para que tenga una idea y se clasifica en linfomas de tipo B y tipo T. También existe otros trastornos de la zona plasmática y trastornos de las células NK, pero el rituximab como te explicaba, es una droga que se utiliza. Es un anticuerpo monoclonal contra un antígeno que se llama CD20+, por lo que solamente células que expresa CD20+ se ven afectadas y son los linfocitos B; prácticamente se utiliza solamente en pacientes con linfoma de tipo B, sin embargo, en la mayoría de los protocolos no se utiliza de forma única sino en combinación con quimioterapia y hoy en día en algunos tipos de linfoma como es el caso del linfoma folicular, que es una forma indolente, más crónico, por decirlo así. También</p>	<p>No lo he utilizado rituximab en monoterapia, solamente en combinación con quimioterapia. Si se puede utilizar, pero lo que se ha visto más efectividad con algún núcleo terapéutico.</p>	<p>No lo he utilizado, este medicamento los usan los especialista hematólogos.</p>

	<p>existe como mantenimiento con rituximab, que una vez que el paciente recibió la primera línea de tratamiento y llegó a remisión, se utiliza el rituximab para mejorar la sobrevida del paciente y disminuir el riesgo de recaída.</p> <p>En cuanto a beneficios, como te explicaba, son muy obvios porque lo principal que hace es que aumenta la sobrevida de los pacientes, aumenta la posibilidad de respuesta al tratamiento, disminuye la probabilidad de recaídas, prolonga la vida libre de enfermedad también son inmunoterapias y no quimioterapias, por lo que es cierto si tienen efectos secundarios, pero son muy tolerados.</p>		
--	--	--	--

Nota: Elaboración propia, 2019.

Tabla 15. Otros tipos de tratamientos utilizados para esa patología.

Hematólogo 1	Hematólogo 2	Hematólogo 3	Oncólogo 1
<p>como de primera línea se utiliza R-CHOP y para segunda línea utilizamos el protocolo de CHAP, GEMOX, monoterapia de rituximab, podemos utilizar bendamustina, y si recae el paciente consideramos el trasplante de células madres.</p>	<p>Lo que es quimioterapia tradicional, usamos inmunoterapia, hoy en día existe terapias moleculares, trasplantes de médula ósea, entonces existe todo un armamiento amplio de tratamientos que uno puede considerar para los pacientes, pero para un experto en hematología , no hablamos como linfoma como una enfermedad sino que linfoma..</p>	<p>radioterapia y reubicación del Helicobacter pylori en el caso de los MALT.</p>	<p>Reitero, no utilizo estos tratamientos, además no atiendo a pacientes.</p>

Nota: Elaboración propia, 2019.

Tabla 16. Uso de Rituximab en pacientes con Linfomas no Hodgkin.

Hematólogo 1	Hematólogo 2	Hematólogo 3	Oncólogo 1
El rituximab si lo utilizo, como mencione anteriormente en combinación con los distintos protocolos de quimioterapia y es vital para linfoma Hodgkin, pero la lenalidomida, no tengo acceso a este medicamento, ya que a nivel de la Caja no se utiliza o compra..	Si lo he utilizado, actualmente tengo pacientes de 80 y de 90 años que les he dado rituximab, y ha sido bien tolerados además en pacientes que no son candidatos de la quimioterapia tradicional.	sí, todos los días.	No lo he utilizado.

Nota: Elaboración propia, 2019.

Tabla 17. Opinión de los especialistas sobre la combinación de rituximab y lenalidomida.

Hematólogo 1	Hematólogo 2	Hematólogo 3	Oncólogo 1
De acuerdo a varias lecturas, como mencione anteriormente a nivel mundial, mostro que en ciertos tipos de linfomas especialmente lo que expresa CD20, hay resultado positivo su uso.	. Existe ciertos casos, como es el uso de esta combinación en linfomas difuso de células B grandes, ha demostrado dar buenos resultados en relación con la sobrevivida de los pacientes. aunque su utilización puede ser algo controversial, ya que en la mayoría de los linfomas no se emplea.	Que como es una inmunoterapia o anticuerpos monoclonales que por lo tanto los efectos adversos podrían ser menores y el único gran problema sería el costo.	No tengo conocimientos sobre lenalidomida.

Nota: elaboración propia, 2019.

Tabla 18. Opinión de los especialistas sobre reacciones adversas en el tratamiento de lenalidomida y Rituximab

Hematólogo 1	Hematólogo 2	Hematólogo 3	Oncólogo 1
<p>Cuando se utiliza quimioterapia + rituximab los eventos adversos más importante son neutropenia y la neuropatía, básicamente son las más grandes que puede ocurrir. A largo plazo el daño cardiaco, porque utilizamos antraciclinas, especialmente con el CHOP, cuando utilizamos rituximab en monoterapia o con quimioterapia puede generar hipogammaglobulinemia, que predispone a los pacientes a infecciones severas de tipo pulmonar</p>	<p>Lo que son reacciones adversas con rituximab están relacionadas durante la infusión, sobre todo en la primera, los pacientes pueden tener una reacción a la infusión, ósea como una reacción alérgica, aunque en realidad no es una alergia en sí, porque generalmente cuando los pacientes tienen una alergia a los antibióticos y se les administras por segunda vez le ocurre una reacción más fuerte, en este caso, es al revés. Los pacientes pueden tener fiebres, escalofríos, hipotensión, hay que aplicarla muy despacio, sobre todo en la primera vez y eso es la más frecuente en la fase aguda.</p> <p>En la fase más crónica, estas drogas son muy efectivas en eliminar cualquier</p>	<p>Lenalidomida el principal efecto adverso es la mielosupresión y las citopenias. En el caso de rituximab hay mielosupresión y las reacciones adversas.</p>	<p>No tengo mucho conocimiento sobre este tema.</p>

	<p>célula que exprese CD20, como te lo había explicado, es en los linfocitos B que existe en los linfomas B como también en linfocitos B normales son encargados eventualmente producir anticuerpos, cuando se transforma los linfocitos B, en linfocitos B maduros y en células plasmáticas, entonces en pacientes que han recibido mucho Rituximab durante mucho tiempo, crónicamente tienen mayor riesgo de tener infecciones, simplemente por hecho de tener anticuerpos en el sistema inmune.</p> <p>En el caso de la lenalidomida, en realidad, los efectos secundarios pueden tener un poquito de la disminución de aplasia de la médula ósea, puede producir anemias, trombocitopenia, leucopenia, existe algo muy particular, que se conoce de la</p>		
--	--	--	--

	<p>lenalidomida que es que incrementa el riesgo de trombosis entonces tradicionalmente, cuando se utiliza lenalidomida, se usa algún tipo de anticoagulante como aspirina que en general son los más constante. Hay pacientes que presentan fatiga, náuseas, diarrea, pero cada paciente tiene una reacción distinta.</p>		
--	---	--	--

Nota: Elaboración propia, 2019.

Tabla 19. Frecuencia de Linfoma no Hodgkin en Costa Rica.

Hematólogo 1	Hematólogo 2	Hematólogo 3	Oncólogo 1
<p>No tengo la frecuencia de los linfomas no Hodgkin, no me lo sé, pero si es frecuente, usualmente tenemos en este hospital 4 a 5 casos nuevos por semana.</p>	<p>Es muy buena pregunta, no estoy 100 % seguro, pero existe 10000 casos diagnósticos nuevos en Costa Rica, pero lo más frecuente son el cáncer de piel y el cáncer de mama con 1300 casos. Estos trastornos en general llegan a representar 400 casos.</p>	<p>Los linfomas como tal, ocupa como el quinto o sexto en orden de los canceres en hombres y mujeres y normalmente estamos viendo como dos nuevos por semanas y que nosotros tenemos un área de atracción de un millón, así que hágale números. Pero puede ser como 110 .120</p>	<p>Se ha visto pacientes con este tipo de linfoma pero no tengo claro su frecuencia.</p>

Nota: Elaboración propia, 2019.

Tabla 20. Diagnósticos que utilizan los especialistas para detectar los linfomas no Hodgkin.

Hematólogo 1	Hematólogo 2	Hematólogo 3	Oncólogo 1
<p>El LNH se diagnostica con una biopsia ganglionar insisional o de una masa que el paciente presenta, la biopsia va a describir la morfología del ganglio y aparte de eso, se le realiza inmunohistoquímica, con el que definimos si es T o B, y a que parte de la región pertenece, si es difuso, folicular, región del manto o si es linfoma de la zona marginal.</p>	<p>Bueno, para diagnosticar el linfoma es necesario hacer una patología, ósea, no se hace a través de una imagen ni a través de un ultrasonido, se requiere tomar una biopsia y para eso se ocupa patología. Las técnicas de patología que se utiliza para diagnosticar linfoma se incluye citología, inmunohistoquímica, citometría de flujo y técnicas de patología moleculares, también es necesario una biopsia, no solamente de los ganglios sino también de la médula ósea, entonces así es como hacemos el diagnóstico, para tener imágenes se necesita hacer un TAC, también existe una máquina muy especializado que se llama PET, esas son las técnicas, pero lo más importante del diagnóstico es que se necesita una patología, ósea se necesita hacer una biopsia. No es como</p>	<p>Para hacer el diagnóstico usted ocupa una biopsia o una citometría de flujo y para sospecharlo ocupas un hemograma, placa o un ultrasonido.</p>	<p>La historia clínica y el examen físico son diagnóstico principales. Después se le realiza exámenes de sangre, pero para la patología se les hace DHL y exámenes de rutina como las pruebas de función hepática. Sin embargo, el paciente presenta una masa sospechosa ubicada en las zonas de los ganglios, se les realiza TAC, pero el diagnóstico definitivo es la biopsia excisional para extraer el ganglio y para definirlo se le monta la inmunohistoquímica.</p>

	que yo vea el paciente y con solo verlo, yo puedo decirle que tiene un linfoma, muchas veces hay hallazgos que la sospecha clínica sea muy alta, pero como te explicaba, hay muchos tipos de linfomas, entonces ocupamos la patología para lograr su clasificación.		
--	---	--	--

Nota: elaboración propia, 2019.

Tabla 21. Costo de lenalidomida y rituximab y si administraría esta combinación

Hematólogo 1	Hematólogo 2	Hematólogo 3	Oncólogo 1
No sé, los costos, pero pueden andar, cada cuesta por un millón de colones y son ocho ciclos. La lenalidomida, la caja no la usa, pero el costo por mes es de siete millones por tratamiento, pero a lo que se utiliza en mieloma múltiple y en recaídas de linfoma se utiliza el protocolo R-R (Revlimid con Rituximab) pero sí lo utilizaría,	Para usar la combinación eso depende del caso en que se requiera utilizar. En relación al precio, son altamente costosos, yo no manejo los precios, pero asumo que son varios miles de dólares por tratamiento. Ese es el primer problema que tenemos los hematólogos.	No lo utilizaría, porque se debe realizar un trámite en el LOM y pedir la lenalidomida es un trámite muy largo y sería perder mi tiempo. Rituximab 1000 dolores por mes	NR

Nota: Elaboración propia, 2019.

Con relación a la tabla 12 sobre los conocimientos de los especialistas sobre lenalidomida y rituximab se puede decir que los hematólogos tienen un amplio conocimiento de los fármacos tanto de rituximab como de lenalidomida, mientras que el oncólogo desconoce la lenalidomida, además de rituximab si conoce en que consiste rituximab. en lo que se refiere a la tabla 13, los especialistas en hematología afirman que rituximab es vital, e incluso es un tratamiento estándar para el linfoma no Hodgkin, especialmente para tipo B, asimismo, el oncólogo lo afirma.

Así mismo, en la tabla 14, los tres hematólogos afirman que utilizan este medicamento de manera combinada, en el que los pacientes han respondido de forma correcta, además, es efectiva cuando se combina con algún núcleo terapéutico, ya que aumenta la sobrevivida de los pacientes, disminuyendo la probabilidad de recaídas. Como se demuestra en la tabla 15, existen otros tipos de tratamiento para esta patología, en lo que menciona la R-CHOP, como de segunda línea GEMOX y de mantenimiento rituximab, también la radioterapia y el trasplante de médula ósea son opciones que demuestra unas alternativas para estos pacientes. tomando en cuenta la tabla 16, los tres especialistas utilizan de manera continua la combinación de rituximab.

En la tabla 17, los doctores sostienen que la combinación de lenalidomida y rituximab que demuestran efectividad en pacientes y como son anticuerpos monoclonales en conjunto con agentes inmunomoduladores los efectos adversos resultan menores, asimismo, en la tabla 18 se menciona los efectos adversos de estos medicamentos, en lo que se resaltan las reacciones alérgicas en el caso de rituximab y mielosupresión con lenalidomida. En lo referente a la frecuencia de linfomas no Hodgkin, observado en la tabla 19, los especialistas afirman que por semana se diagnostican de 2, e incluso 5 casos nuevos por semana, estos solo incluyen al área publica, es decir, excluyendo a los centros de salud privada.

En cuanto al diagnóstico, en la tabla 20, los especialistas afirman el uso de biopsias ganglionares y con la muestra se realiza la técnica de inmunohistoquímica para la diferenciación de linfocitos T o B y finalizando, en relación al costo de estos medicamentos, no tiene claro específico del precio, pero sí, que tiene un alto costo, por lo que su uso de lenalidomida y rituximab están limitados para los pacientes tanto público como privado en Costa Rica.

CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Conclusiones

Con relación a la comparación de los niveles de efectividad y seguridad entre el tratamiento de la combinación de la quimioterapia con rituximab y la monoterapia lenalidomida, se logró identificar que la lenalidomida es opción de tratamiento eficaz y seguro, en la terapia de linfomas no Hodgkin.

Así mismo, el tratamiento a pacientes con linfomas difuso con células B grandes, es una de las neoplasias malignas hematológicas más severas, a nivel de linfomas, y la terapia de lenalidomida surge como una alternativa esperanzadora para los pacientes que sufren estas patologías.

La lenalidomida es un fármaco inmunomodulador con propiedades antineoplásicas, en el linfoma del manto se encuentra autorizado para pacientes adultos en recaídas o refractarias y generalmente su indicación se administra a una dosis de 25mg, en un ciclo de 28 días, esta dosis es modificada con relación a los efectos adversos hematológicos secundarios, como neutropenia o trombocitopenia e insuficiencia renal.

Por otro lado, este fármaco inhibe la proliferación de algunas células hematopoyéticas tumorales, potencia la inmunidad celular mediada por linfocitos T, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madres hematopoyéticas.

Además, el perfil de seguridad global de lenalidomida en pacientes con linfoma del manto, con linfoma folicular, linfoma difuso de células B grande, es muy significativo, ya que en las investigaciones que han realizado aparece como una opción casi que única para ayudar al paciente a tener una mejor calidad de vida.

Como también es un fármaco que ha demostrado un balance y un beneficioso riesgo positivo como agente único en el tratamiento de rescate en enfermos con linfoma de células del manto, en refractarios y que no sean candidatos para recibir quimioterapia intensiva.

Por otra parte, la combinación de lenalidomida con rituximab en el tratamiento de linfomas folicular, es una buena opción, para los pacientes que lo sufren, si se toma en cuenta que las reacciones adversas, se presentan en menos cantidad que otros fármacos. Con relación a ello esta combinación la han aplicado como terapia de mantenimiento, ya que ambas tienen mecanismos de acción complementarias.

Por consiguiente, la combinación de ambas, hace que los resultados sean más activos, como también la respuesta global es muy significativa, logrando activar la inmunidad antitumoral, induciendo a la muerte de células tumorales. La unión de estos dos grandes fármacos hace posible la seguridad para muchos pacientes, que poseen una esperanza de vida, asimismo, se complementan tan bien que han mostrado una sinergia clínica.

La lenalidomida por si sola reactiva las células disfuncionales, mejorando la capacidad, proliferativa y la liberación de citoquinas de células, pero combinada con rituximab, mejora la citotoxicidad celular, superando la resistencia previa al rituximab, en pacientes con linfomas de células B y células de manto. Rituximab es un anticuerpo monoclonal químico y la lenalidomida un agente inmunomodulador con actividad terapeuta de agente única en linfomas. Es por ello que estos dos fármacos pueden ser pareja y luchar contra los linfomas.

En lo referente al nivel de conocimiento de los profesionales entrevistados en cuanto a la aplicación de rituximab y lenalidomida, los oncólogos afirman que tienen conocimiento sobre rituximab, la cual es aplicada por hematólogos, pero dos de ellos no tenían conocimiento sobre lenalidomida. Mientras que los hematólogos comentan que tienen conocimiento sobre los dos fármacos, pero en la CCSS se utiliza rituximab no lenalidomida.

En cuanto a lo que piensa sobre la utilización de rituximab en pacientes con linfomas, los entrevistados concuerdan en es una opción muy efectiva, en el tratamiento de linfomas y así brindarles a los pacientes una mejor sobrevida, además lo combinan con otros fármacos.

Así mismo, la pregunta donde si habían utilizado rituximab como monoterapia, los oncólogos afirman, que ellos no tienen inherencia en ese campo, los hematólogos comentan que, si los han utilizado, casi que todos los días y, si han visto beneficios.

Para tal efecto en la pregunta que se les realizó sobre si utilizaban otro fármaco, los oncólogos afirman que su especialidad no es aplicarla, que esa es una función de hematólogos, estos a su vez comentan que, si utilizan otros fármacos casi que todos los días.

En lo que refiere a la pregunta, sobre los beneficios, que ellos consideran que traería la combinación de estos dos fármacos, dos de los oncólogos dicen no tener conocimiento, sobre lenalidomida, mientras que los demás encuestados afirman que sería lo mejor, en el país porque en otros países lo utilizan, lo que se conoce es la efectividad que han tenido, más que todo en los linfomas difuso.

En lo relacionado a las reacciones adversas, más que todo los hematólogos, afirman que, la rituximab los eventos adversos más importantes son la neutropenia, neuropatía, y que estas reacciones están sujetas a la infusión, puede verse como una reacción alérgica, la lenalidomida los efectos que han escuchado es la mielo supresión y las citopenias.

La respuesta a tan frecuente se presenta en Costa Rica, algunos no tienen idea, otros afirman que más o menos por semana ingresan 2 casos nuevos, actualmente existen 1000 casos en el país diagnosticados, a nivel de cánceres en lo que refiere a los linfomas 400 casos.

Para la realización de un diagnóstico, aplican biopsias ganglionares, citometría de flujo, hemogramas, placas, ultrasonidos, además revisan la historia clínica de los pacientes.

En cuanto a los costos de los fármacos, la mayoría afirma que tanto rituximab como lenalidomida tienen un costo muy elevado, por ejemplo, la rituximab, tiene un costo de 1000 dólares, y la lenalidomida el costo es de más o menos 7000 dólares.

Al analizar las características que presenta el tratamiento de lenalidomida por sí sola y combinada con rituximab, puede decirse que por sí sola representa una alternativa para así brindarle una oportunidad a los pacientes con linfoma, pero combinando la rituximab con lenalidomida es una posibilidad muy prometedora, para esta población, tomando en cuenta que los eventos adversos no son tan significativos, en la vida del paciente, por lo que se concluye que esta combinación es una esperanza de vida para un enfermo de linfoma.

En lo que refiere a las características de efectividad de la combinación de lenalidomida y rituximab, se realiza a través de los diferentes mecanismos de acción que poseen estos medicamentos, dando como un resultado un sinergismo, favoreciendo a los pacientes adultos, con recaídas y en refractarios. Este fármaco ha demostrado ser un balance beneficioso en el tratamiento de linfomas, más que todo en linfomas de manto, es muy efectiva porque viene siendo una alternativa de tratamiento para los pacientes, siendo superior a la monoterapia con rituximab y otras combinaciones.

En cuanto a la aplicación de lenalidomida más rituximab a los pacientes con linfoma folicular y linfoma difuso con células B grande, las características que más se destacan son, los eventos adversos, existe un mayor número de respuestas globales, por lo tanto, le ofrece al paciente una mejor calidad de vida.

Recomendaciones

A los profesionales de salud se les recomienda, la búsqueda de estrategias para que todos los profesionales de salud estén empapados, en la información de la situación actual sobre la incidencia de esta patología, esto tanto a nivel de Caja Costarricense del Seguro Social como en campo privado y contar con datos reales, como también todo lo relacionado con esta enfermedad, de tal manera que llegue a los pacientes a través de los trabajadores tanto público como privado, y se pueda realizar estrategias preventivas o ver la enfermedad a tiempo.

A la CCSS, se recomienda generar alternativas, e incluso un estudio de costo/ beneficio, para la obtención de lenalidomida y, así pueda ser aplicada en forma combinada con rituximab, y si ya cuentan con este fármaco, buscar la manera de que a la hora de necesitar el medicamento los trámites no sean tan burocráticos, para brindarles una mejor atención a los usuarios.

A nivel de las instituciones de la salud, tanto públicos como privados, para que busquen alternativas que unifiquen criterios de acción, para hacerle frente a esta patología, que afecta de manera directa a la población, tanto a la que la sufre directamente como a los que están de una u otra manera ligados a esta situación.

A los futuros investigadores se les recomienda la realización de investigaciones similares, donde se pueda contar con información actualizada tanto a nivel privada como pública.

A los profesionales de la salud, que obtengan alternativas para brindar información a los futuros investigadores y así puedan obtener la información verás clara.

A las universidades que cuentan con facultad de ciencias de la salud, para que busque estrategias preventivas, e informativas para generar conciencia en sus estudiantes, sobre la detección a tiempo de esta patología.

Al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, se le recomienda incitar a los profesionales graduados a mantenerse actualizados con las nuevas terapias en este tipo de patologías para así brindar una mejor alternativa para los pacientes con Linfoma no Hodgkin.

REFERENCIAS.

- Aguiar, D., Blanco, M., Hernández, M., Galván, S., Hernández, S., y Bohn, U. (2015). Late-onset neutropenia after rituximab-containing therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 15(12), 761-765. Doi: [10.1016/j.clml.2015.07.635](https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.07.635)
- Alcocer, M., León, S., Castro, E., Loarca, L., García, E. (2015). Presentación atípica de Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes: *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(2), 232-238. Recuperado en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/im152s.pdf>
- Arredondo, T., Majluf, A., Vela, J., Mariscal, I., Solís, L., López, J., Y Castañeda, G. (2013). Peri-Infusional adverse reactions to rituximab in patients with non-hodgkin's lymphoma: *Archives of medical research*, 44(7), 549-554. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.09.011
- Barros, C., Kimiko, R., Machado, A., Gerola, L. y Salomão, R. (2011). Citocinas y Dolor: *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61(2), 137-142. doi: [10.1590/S0034-70942011000200014](https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000200014)
- Broccoli, A., Casadei, B., Chiappella, A., Visco, C., Tani, M., ... y Goldaniga, MC (2019). Lenalidomida en pacientes pretratados con linfoma difuso de células B grandes: un estudio retrospectivo multicéntrico observacional italiano en la práctica clínica diaria. *Oncólogo*, 24 (9), 1246-1252 . Doi: 10.1634/theoncologist.2018-0603.
- Brunton, L., Chabner, B. y Knollman, B. (2011) .“Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica”. Undécima Edición. McGraw Hill. 2006
- Candelaria M. (2015). Advances in the diagnosis and control of lymphomas: *Revista Salud Publica de México*, 58(2), 296-301. <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i2.7800>
- Carreras, E. (2016). guía del trasplante de médula ósea para los pacientes: Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. Recuperado de: <https://www.fcarreras.org/es/guiatrasplante>
- Castellanos, M. (2006). Las nuevas tecnologías: necesidades y retos en radioterapia en América Latina. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 20, 143-150. Recuperado de <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2006.v20n2-3/143-150/es>
- Castro, A., López, A., Rueda, A., Salar, A., Varela, C., y Rubio, C. (2012). Análisis coste-efectividad del tratamiento de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma folicular que

responden a la terapia de inducción en primera línea. *Revista Española de Salud Pública*, 86(2), 163-176. Recuperado de http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v86n2/05_original4.pdf

Chong, E., Ahmadi, T., Aquí, N., Svoboda, J., Nasta, S. ... y Schuster, S. (2015). Combination of lenalidomide and rituximab overcomes rituximab- resistance in patients with indolent B- cell and Mantle cell lymphomas: *Clinical Cancer Research*, , 21 (8), 1835-1842. DOI: 10.1158/1078-0432

Chiu, H., Trisal, P., Bjorklund, C., Carrancio, S., Toraño, EG, Guarinos, C., ... y Gandhi, A. (2019). La inmunoterapia combinada con lenalidomida-rituximab activa la inmunidad antitumoral e induce la muerte de las células tumorales mediante mecanismos de acción complementarios en el linfoma folicular. *Revista británica de hematología*, 185 (2), 240-253. Doi: 10.1111/bjh.15797.

Corbo, D. (2004). Tomografía Axial Computada. XIII Seminario de Ingeniería biomédica.

Emmanouilides, C. (2006). Radioinmunoterapia en los linfomas no Hodgkin: desarrollo histórico y estado actual. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 25(1), 42-54. doi: [10.1157/13083351](https://doi.org/10.1157/13083351)

Espinosa, E., Ramón, L., Izquierdo, L., Ávila, O., Hernández, C. y Espinosa E. (2010). Rituximab: history, pharmacology and perspectives: *Revista Cubana de hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 26(1), 186-197. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892010000300002&script=sci_arttext&tlng=en

Ferreiro, J., García, J. L., Barceló, R., & Rubio, I. (2003). Quimioterapia: efectos secundarios. *Gaceta Médica de Bilbao*, 100(2), 69-74. Recuperado de <http://www.gacetamedicabilbao.eus/index.php/gacetamedicabilbao/article/download/524/532>

Food and Drug Administration. (2012). Rituxan (Rituximab), Estados Unidos. Recuperado de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021880s0491bl.pdf

Food and Drug Administration. (2012). Revlimid (Lenalidomida), Estados Unidos: Biogen Idec, editorial. Recuperado de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s53881bl.pdf

Fowler, N., Davis, R., Rawal , Nastoupil, L., Hagemester, F. Y Nelapu, S. (2014). Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial: *The Lancet Oncology*, 15(12), 1311-1318. Doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70455-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70455-3)

- García, C., Uribe C., Niño, P., Salazar, D. y Vásquez L. (2011). Linfomas no Hodgkin: Área metropolitana de Bucaramanga: Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, 43(1), 39-47. Recuperado de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=343835701006>
- Gribben, J., Fowler N. y Morschhauser, F. (2015). Mechanisms of Action of Lenalidomide in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 33(25), 2803. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5363
- Grossman, S., & Porth, C. M. (2014). Port Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. (9a. ed). Barcelona: Wolters Kluwer.
- Guevara, N., Jaramillo, P. y Gaviria, L. (2013). Linfoma B difuso de células grandes: factores pronósticos en la era del rituximab. *Iatreia*, 26(3), 302-312. Recuperado de <http://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/13680/13597>
- Habermann, T., Lossos, I., Justice, G., Vose, J., Wiernik, P., ... & Zeldis, JB (2009). La monoterapia oral con lenalidomida produce una alta tasa de respuesta en pacientes con linfoma de células del manto recidivante o refractario. Revista británica de hematología, 145 (3), 344-349. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07626.x
- Ivanov, V., Coso, D., Chetaille, B., Esterni, B., Olive, D.... y Bouabdallah, R. (2014). Efficacy and safety of lenalidomide combined with rituximab in patients with relapsed/ refractory diffuse large B- cell lymphoma, *Leukemia & lymphoma*, 55(11), 2508-2513. Doi: 10.3109/10428194.2014.889822.
- Jaime, J. y Gómez, D. (2012). Hematología: la sangre y sus enfermedades (3a. McGraw Hill México.
- Jameson, L., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., ... y Loscalzo, J. (2017). Harrison's Principles of Internal Medicine: Self-Assessment and Board Review. McGraw-Hill Professional
- Jiménez-Zepeda, V. y Jiménez-Zepeda, R. (1999). Linfoma No Hodgkin: clasificación biológica, diagnóstico y tratamiento. *Gaceta Médica México*, 134(4), 443. Recuperado de http://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1998-134-4-443-463.pdf
- Kindt, T., Goldsby, R., Osborne, B., ... y Kuby, J. (2007). Inmunología de Kuby. México: McGraw-Hill

- Kotla, V., Goel, S., Nischal, S., Heuck, C., ... y Verma, A. (2009). Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of hematology & oncology*, 2(1), 1-10. Doi: 10.1186/1756-8722-2-36.
- Kritharis, A., Coyle, M., Sharma J. y Evens A. (2015). Lenalidomide in non-Hodgkin lymphoma: biological perspectives and therapeutic opportunities, *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*, 126(16), 2471-2476. doi:10.1182/blood-201411-567792.
- Lara, C. y Ortiz C. (2009). Diagnostico histopatológico e inmunohistoquimicos del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial: *Revista Latinoamericana*, 47(1): 35-45. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=26562>
- León, J. y Pareja, A. (2018). Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horizonte Médico*, 18 (3), 80-89. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n3.11>
- Leonard, J., Jung, H., Johnson, J., Pitcher, B., Bartlett, N. L., ... y Cheson, B. D. (2015). Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*, 33(31), 3635-3640. Doi: 10.1200/JCO.2014.59.9258
- Machado, N., Téllez, G., y Castaño, C. (2011). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Revista de la Asociación Colombiana de Infectología*, 10(3). Recuperado de <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/174/150>
- Marsán, V., del Valle, L., Díaz, G., y Macías, C. (2015). Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 31(3), 242-253. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000300003
- Martínez, A., Martínez, M., Martínez, D., Beneit, P., Clavel, J.,...Verdú, J. (2017). Radioinmunoterapia en el linfoma no Hodgkin, posicionamiento, seguridad y eficacia de 90Y-ibritumomab. Experiencia y seguimiento a los 10 años. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 36(1), 13-19.
- Merino, A. (2011). Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos: *Neurología*, 26(5), 301-306. Doi: 10.1016/j.nrl.2010.10.005.

- Mondello, P., Steiner, N., Willenbacher, W., Ferrero, S., Ghione, P., Marabese, A., ... y Mian, M. (2016). Lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: is it a valid treatment option?. *The oncologist*, 21(9), 1107-1112. Doi: 10.1634.
- Morschhauser, F., Fowler, N., Feugier, P., Bouabdallah, R., Tilly, H.... Sales, G. (2018). Rituximab plus Lenalidomide in Advanced untreated follicular lymphoma: *The new england Journal of medicine*, 279(10), 934-947. Doi: 10.1056/NEJMoa1805104.
- Ninkovic, S., & Lambert, J. (2017). Non-hodgkin lymphoma. *Medicine*, 45(5), 297-304. Doi. 10.1016/j.mpmed.2017.02.008.
- Ordi-Ros, J., y Cosiglio, J. (2014). Indicaciones terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida. *Medicina Clínica*, 142(8),360-364. doi.org/10.1016/j.medcli.2013.04.038
- Orem, J., Mbidde, EK, Lambert, B., de Sanjose, S. y Weiderpass, E. (2007). Linfoma de Burkitt en África, una revisión de la epidemiología y etiología. *Ciencias de la salud africanas*, 7 (3), 166-175. <https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/7010>
- Pérez, P. y Acevedo, C. (2014). Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol. latinoam*, 25(3),219-226. Recuperado de <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2014n300007.pdf>
- Pérez J., Aguilar, C., Álvarez J., Augusto, M., Báez, P.... y Alvarado M. (2018). Linfomas no Hodgkin de estirpe B. *Revista de Hematología*, 19(4). 189-214. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re184d.pdf>
- Jaime, J. y Gómez, D. (2012). *Hematología: la sangre y sus enfermedades* (3a. McGraw Hill México.
- Quintero, D. (2014). Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B: *Revista médica de Costa Rica y Centroamericana*, 71(610), 333-338. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=51295>
- Randall, k. Rituximab in autoimmune diseases: *Australian prescriber*, 39(4), 131-134. doi: 10.18773.
- Rivera, G., Aguayo, Á., Cano, R., ... y Loarca, L. (2008). Actualidades terapéuticas en el tratamiento de linfoma no Hodgkin. *Gaceta Médica de México*, 144(3), 275-277. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2008/gm083n.pdf>

- Robledo, G. B. V. (2009). Órganos linfoides. *Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México*, 52(5), 234-236. Recuperado de <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no52-5/RFM052000510.pdf>
- Rojas, R. (2016). Resultados del tratamiento del Linfoma No Hodgkin Difuso de Celulas B grandes con R-CHOP en el servicio de Hematología del Hospital Rafael Calderon Guardia. 2008-2012. (tesis doctoral). Universidad de Costa Rica, Costa Rica. Recuperado en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/5365/1/40729.pdf>
- Romàn, M. (2012). Análisis de la utilización clínica de rituximab en los pacientes con linfoma no Hodgkin. Atendidos en hospitales nacionales de la Caja Costarricense del Seguro Social en el periodo 2008-2009. (Tesis de Maestría Académica en Farmacología). Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
- Saavedra, D. (2013). La molécula CD28 y su función en la activación de células T. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 29(4), 359-367. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubheminhem/rch-2013/rch134f.pdf>
- Salas, A., y Hernández, M. (2014). Supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células B grandes. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 52(3), 276-281. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=49668>
- Sanz, J., Gómez, A., Paule, L. P., y Prieto, A. (2017). Componentes celulares y organización tisular del sistema inmune adaptativo. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1379-1387. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.12.007>
- Sanz, J., Gómez, A., Sosa, M. y Prieto A. (2017). Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1369-1378. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.12.006>
- Serna. (2011). Linfoma B difuso de células grandes. Asociación Española de Afectados por Linfoma, España.
- Stemmelin, G. (2017, November). Enfoque terapéutico del linfoma de células del manto. In *Hematología: Volumen 21-Extraordinario XXIII Congreso Argentino* (Vol. 5, p. 328). Sociedad Argentina de Hematología. Recuperado de http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra3/41-vol21-extra_noviembre.pdf

- Stefoni, V., Pellegrini, C., Gandolfi, L., Baldini, L., Tani, M., ... y Cox, MC (2018). Lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto pretratados: un estudio retrospectivo multicéntrico observacional italiano en la práctica clínica diaria, el estudio Lenamant, *The Oncologist*, 23(1), 1033-1038. Doi: 10.1634/The oncologist.2017-0597
- Suárez, J., Maldonado, A., Domínguez, M., Serna, J., Kostvinseva, O., Ordovás, A., ... y Alfonso, M. (2004). La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en la práctica clínica oncológica. *Oncología* (Barcelona), 27(8), 15-25. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352004000800002&script=sci_arttext&tlng=pt
- Van Meerten, T. y Hagenbeek, A. (2009). Terapia dirigida a CD20: un avance en el tratamiento del linfoma no Hodgkin. *Netherlands Journal Medicine*, 67 (7), 251-9. Recuperado de <https://njmonline.nl/getpdf.php?id=813>
- Vasconcelos, L., Muñío, J., Hernández, C. y Pérez, D. (2005). Evolución de los linfomas no Hodgkin de células grandes según el índice pronóstico internacional. *Revista Cubana de Medicina*, 44(5-6), 0-0. Recuperado de http://scielo.sld.cu/pdf/med/v44n5-6/med055_605.pdf
- Wang, M., Fowler, N., Wagner, N. Feng, L., Neelapu SS. y Fayad, L. (2013). Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial: *Leukemia*, 27(9), 1902-1909. doi:10.1038/leu.2013.95
- Witzig, T., Nowakowski, G., Habermann, T., Goy, A., Hernández, F., Chiappella, A., ... y Czuczman, M. (2015). A comprehensive review of lenalidomide therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology*, 26(8), 1667-1677. doi:10.1093/annonc/mdv102
- Younes, A. y Coiffier, B. (2013). *Lymphoma. Diagnosis and treatment*. Springer science +Business. Doi: 10.1007/978-1-62703-408-1
- Zeldis, J., Knight, R., Hussein, M., Chopra, R. y Muller, G. (2011). A review of the history, properties, and use of the immunomodulatory compound lenalidomide. *Anales de la Academia de Ciencias de Nueva York*, 1222 (1), 76-82. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05974.x

APENDICE.

Anexo 1. Cuestionario utilizado para la realización de la entrevista a especialistas de la Caja Costarricense Seguro Social.

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS.

CARRERA DE FARMACIA.

Estimado participante: La presente investigación tiene como propósito, analizar las características del uso de la lenalidomida y la rituximab individuales y combinadas para demostrar la mejor opción en el tratamiento de Linfoma No Hodgkin.

La información que aquí se recabe tiene por objeto la realización de un estudio de investigación con fines didácticos, por lo que no será necesario el detalle de sus datos personales.

- 1. ¿Que ha escuchado sobre la lenalidomida y rituximab?**
- 2. ¿Qué piensa usted sobre el tratamiento de la rituximab en pacientes LNH?**
- 3. ¿En pacientes con LNH, ha utilizado usted la rituximab como monoterapia? ¿y qué beneficios para el paciente obtuvo?**
- 4. ¿Qué otros tipos de tratamientos ha utilizado para esa patología?**
- 5. Ha utilizado este tratamiento en pacientes con este tipo de patologías.**
- 6. ¿Qué beneficios considera usted, que traería la combinación de estos fármacos en pacientes con LNH?**
- 7. ¿Cuáles son las reacciones adversas en el tratamiento de estas monoterapias?**
- 8. ¿Qué tan frecuente son este tipo de patologías en Costa Rica?**
- 9. ¿Qué tipo de diagnóstico son utilizados para detectar este tipo de linfoma?**
- 10. ¿Cuál es el costo de lenalidomida y rituximab?, ¿Utilizaría usted la combinación de estos medicamentos?**