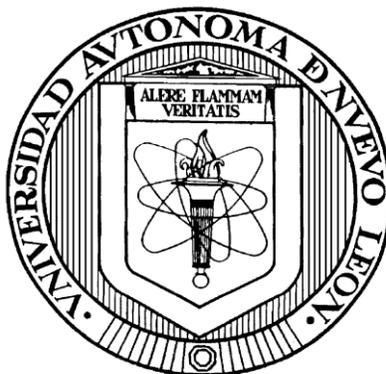


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



Dosis bajas de Rituximab en el programa de quimioterapia convencional en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda CD20+.

Por:

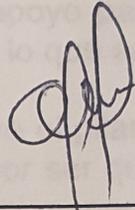
Dra. Julia Esther Colunga Pedraza

Como requisito para obtener el grado de HEMATOLOGO PEDIATRA

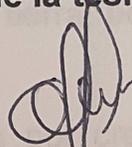
Diciembre de 2018

“Dosis bajas de Rituximab en el programa de quimioterapia convencional en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda CD20+.”

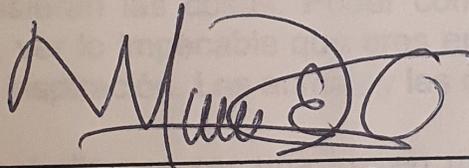
Aprobación de la tesis:



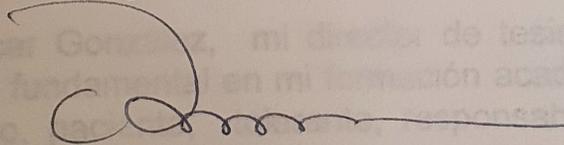
Dr. med. Oscar González Llano
Director de la tesis



Dr. med Oscar González Llano
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Hematología Pediátrica



Dr. med. Manuel de la O Cavazos
Jefe del Departamento de Pediatría



Dr. med Felipe Arturo Morales
Dr. med. Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

Hace ya tres años, iniciamos con este proyecto de tesis como una nueva oportunidad de conocimiento. A lo largo del tiempo el proyecto me ha acompañado prácticamente durante toda mi formación como médico internista por lo que se suma a uno más de los recuerdos, enseñanzas y áreas de crecimiento que como especialista han influido en quien yo soy.

Sin duda mis padres son y serán siempre el pilar de mi esencia, de mi carácter, de mis virtudes y mi ejemplo de pasión y amor por el trabajo digno y de humanidad con las personas. Gracias por ser quienes son y por acompañarme siempre en todos mis proyectos.

Mis hermanas, mis mejores amigas. Iris por abrir camino, por poner un ejemplo y un estándar de calidad, por enseñarme a defenderme y a levantarme siempre que sea necesario. Julia por comprender todas mis locuras y por si eso fuera poco por ser partícipe de este proyecto de tesis desde su inicio.

Por supuesto mi director de tesis por ser el ejemplo fundamental en mi formación en el área de investigación, por demostrarme y hacerme comprender que todo es perfectible y mejorable y por darme la oportunidad de colaborar en sus proyectos de investigación desde estudiante de pregrado.

A mi esposo Erick, gracias por acompañarme desde mi primer mes como residente, por ser un ejemplo de profesionalismo no solo para mí sino para mis compañeros internistas. Simplemente optimista, perseverante, honesto y trabajador. Gracias por ser mi compañero de vida, permitirme volar tan alto como quiera y amarme como soy.

Finalmente agradezco al departamento de medicina interna, a mi jefe de enseñanza el Dr. Miguel Villarreal y mi jefe de departamento el Dr. Dionicio Galarza por la confianza y el apoyo brindado durante estos cuatro años. Por supuesto a nuestros pacientes sin quienes nosotros los médicos no seríamos nada.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. OBJETIVOS	7
Capítulo IV	
4. HIPOTESIS Y JUSTIFICACION	8
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	9

Capítulo VI

6. RESULTADOS..... 12

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN15

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN 21

Capítulo IX

9. ANEXOS 22

9.1 Anexo 1.- Protocolo de tratamiento establecido para
pacientes con diagnóstico reciente de LLA 22

9.2 Carta de Consentimiento Informado 29

9.3 Anexo 3.- Tablas..... 34

9.4	Anexo 4.- Figuras	36
-----	-------------------------	----

Capítulo X

10.	BIBLIOGRAFÍA	40
-----	--------------------	----

Capítulo XI

11.	RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	
-----	------------------------	--

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Tabla I: Características demográficas	34
2. Tabla II: Evolución clínica de los pacientes en cada grupo de tratamiento	34
3. Tabla III: Toxicidades en inducción a la remisión	35

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Algoritmo de seguimiento para los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda del Adulto incluidos en el protocolo.....	36
2. Remisión completa obtenida en ambos grupos.....	37
3 Tiempo de recuperación de neutrófilos.....	38
4. Días de estancia hospitalaria durante inducción.....	38
5. Supervivencia global.....	39
6. Supervivencia libre de evento.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

RC: Remisión Completa

IR: Inducción a la Remisión

SG: Supervivencia Global

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

CAPÍTULO I

Resumen

Resumen

Introducción: El progreso en el entendimiento de las bases moleculares de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y el desarrollo de las terapias dirigidas ha dado origen a mejores opciones de tratamiento. El Rituximab es un anticuerpo monoclonal (AcM) quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de la célula B. Causa una depleción de subpoblaciones de células B normales y malignas. En diversas enfermedades como la trombocitopenia inmune, anemia hemolítica y síndrome nefrótico se ha demostrado que dosis reducidas de Rituximab son efectivas para el tratamiento de los mismos. Buscando que nuestras tasas de Sobrevida Global (SG) sean equiparables a las reportadas internacionalmente y ajustarnos al presupuesto para el tratamiento de LLA incorporamos dosis reducidas de Rituximab en el protocolo de quimioterapia ambulatoria.

Objetivo: Evaluar la efectividad de la administración de dosis bajas de Rituximab a nuestro régimen de tratamiento convencional en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B) CD 20+ comparándolo con una cohorte histórica que solo recibió quimioterapia convencional, para lograr mejores tasas de Respuesta completa (RC), Sobrevida Global (SG) y Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio piloto, experimental, no aleatorizado, no ciego, de un solo brazo donde incluimos pacientes pediátricos con LLA B con expresión del antígeno CD20+ incorporando al esquema de quimioterapia 4 dosis de Rituximab a 100mg/m²/dosis. Incluyendo un grupo control histórico que recibió la misma quimioterapia sin dosis de Rituximab. Se evaluó RC, supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE), tasa de recaída, presencia de eventos adversos asociados. Para el análisis estadístico se obtuvieron medias con desviación estándar y medianas con rangos según correspondió. Se compararon proporciones mediante la prueba exacta de Fisher. Para variables cuantitativas se utilizó t de Student o U de Mann-Whitney y el método de Kaplan-Meier para evaluar SG y SLE

Resultados: Se incluyeron 14 pacientes en el protocolo de dosis bajas de Rituximab en la quimioterapia convencional. Durante la fase de inducción 1 paciente (7%) falleció sin evaluar la respuesta al tratamiento. A los 13 restantes se les realizó EMR por citometría de flujo para valorar la respuesta al tratamiento, el día 36 del protocolo encontrando que 4 pacientes (30%) presentaron EMR positiva post inducción y 11 pacientes (70%) EMR negativa post inducción. Ningún paciente persistió con EMR positiva post consolidación. De manera retrospectiva analizamos 33 pacientes. Durante la fase de inducción 3 pacientes (9%) fallecieron sin evaluar la respuesta al tratamiento. De los 30 pacientes restantes: se realizó Enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo el día 36 del protocolo de tratamiento encontrando 6 pacientes (20%)

con EMR positiva post inducción y 24 pacientes (80%) EMR negativa post inducción. Después de la fase de consolidación en los pacientes con EMR positiva se realizó una nueva citometría de flujo encontrando 4 pacientes (13%) con persistencia de EMR positiva post consolidación. Evaluamos la SG a 2 años encontrando que fué de 61.9% en el grupo donde se adicionó dosis bajas de rituximab al protocolo de inducción versus 72.5% en el control histórico, sin significancia estadística $p=0.49$. La SLE a 2 años encontrada que fué de 61.9% en el grupo con dosis bajas de rituximab versus 69.1% en el control histórico, sin significancia estadística $p=0.77$.

Conclusiones: El empleo de dosis reducidas de Rituximab no mejoró las tasas de RC, SG ni SLE en nuestra población.

CAPITULO II

Introducción y Antecedentes:

La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la infancia. Los protocolos de tratamiento actuales en LLA han permitido aumentar de manera notable la Sobrevida Global (SG) de este grupo de pacientes, especialmente en la edad pediátrica, alcanzando tasas de hasta un 90% a 5 años (1). En la población hispana, por razones epigenéticas y socioculturales la tasa de SG es menor, en los últimos estudios de nuestro centro cerca del 70% a 5 años, por lo que buscamos nuevas opciones para alcanzar los estándares internacionales.

El tratamiento de la LLA ha sido profundamente influenciado por la naturaleza heterogénea de la enfermedad y la capacidad de estratificar a los pacientes de acuerdo a sus riesgos. En la LLA, los siguientes principios guían el plan de tratamiento:

- Determinación del tratamiento basado en los factores pronósticos individuales (terapia riesgo-dirigida)
- Uso de la profilaxis temprana del SNC en el curso del tratamiento
- Uso de quimioterapia combinada para mantener la remisión
- Prevención y manejo de las complicaciones del tratamiento
- En la última década el uso de terapia dirigida y específica ha revolucionado el pronóstico y las complicaciones asociadas a la quimioterapia.

Existen tres fases en el tratamiento quimioterápico de la LLA: inducción (inducción de la remisión), consolidación/intensificación tardía (reinducción) y mantenimiento terapia de continuación. Muchos pacientes también reciben

tratamiento de quimioterapia intratecal para prevenir la diseminación de la leucemia al sistema nervioso central.

Terapia de Inducción: El objetivo de la inducción de la remisión es lograr una remisión completa erradicando las células leucémicas dentro de aproximadamente 6 semanas, reestablecer la hematopoyesis normal (recuento absoluto de granulocitos $>5 \times 10^9/L$ y recuento plaquetario $>100 \times 10^9/L$) tan rápido como sea posible, y un estado clínico normal. La respuesta medular temprana se correlaciona con un pronóstico favorable entre todos los grupos de riesgo. Aunque más del 95% de los niños entran en remisión morfológica dentro de 6 semanas, aun persisten células leucémicas no detectables al microscopio de hasta 1×10^{10} (10,000,000,000) células leucémicas (enfermedad residual), necesitando terapia continuada para erradicar completamente las células leucémicas.

Las drogas más comúnmente utilizadas durante esta fase incluyen vincristina, dexametasona o prednisona, y (A – 6) asparaginasa. Los antraciclínicos (daunorrubicina o doxorubicina) se agregan al regimen de tratamiento para los pacientes de mayor riesgo. Como esta es la fase más importante y la EMR es actualmente el estándar de oro para definir el pronóstico del paciente, en esta fase se agregaron 2 dosis de Rituximab.

Los efectos adversos presentados en más del 30% de estos pacientes son; Síndrome de cushing, mucositis, constipación, neuropatía periférica, neutropenia profunda y trombocitopenia.

En la fase de consolidación con duración aproximada de 6-8 semanas las drogas comunmente utilizadas durante esta fase son ciclofosfamida , Purinetol, y

Ara-C. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos y cistitis hemorrágica.

Terapia de re-inducción o de intensificación tardía: La re-inducción es básicamente una repetición del tratamiento inicial de inducción 3 meses luego de la remisión + 2 semanas de consolidación, con los mismos medicamentos empleados. Esta fase es primordial para prevenir recaídas y mejorar la SLE, por lo que incluimos nuevamente 2 dosis de rituximab.

Terapia de mantenimiento o continuación: El objetivo de la terapia de mantenimiento es eliminar las células leucémicas residuales. Es un período prolongado de tratamiento continuo de anti-metabolitos que incluye dosis diarias de mercaptopurina y dosis semanales de metotrexato oral. Los mejores resultados clínicos parecen ocurrir si la medicación se administra a los mayores niveles tolerables por el paciente. La combinación de dosis intermitentes de vincristina y dexametasona o prednisona más los anti-metabolitos también disminuyen la incidencia de recaída. (2)

El progreso en el entendimiento de las bases moleculares de la Leucemia y el desarrollo de las terapias dirigidas ha dado origen a mejores opciones de tratamiento.

En los 10 últimos años, los anticuerpos monoclonales (AcM) han revolucionado el tratamiento del cáncer. Tanto como agentes únicos como en combinación con agentes citotóxicos han conseguido un mayor tiempo libre de progresión, mejores supervivencias y calidad de vida (3)

El Rituximab es un AcM quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de la célula B. Causa una depleción de subpoblaciones de células B normales y malignas. El mecanismo de acción más importante es la depleción de la célula B a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y la dependiente de complemento. Adicionalmente, puede inducir apoptosis, inhibir la proliferación de la célula B y aumentar la actividad citotoxicidad de otros agentes quimioterapéuticos. (4)

En el manejo de enfermedades autoinmunes graves y refractarias en niños los linfocitos B tienen un papel central. La depleción de células B con el uso de Rituximab ha surgido como opción terapéutica en enfermedades autoinmunes. En niños, diferentes grupos han extendido el uso de rituximab a pacientes con citopenias autoinmunes refractarias, con resultados favorables. Rao et al elaboraron y publicaron en 2008 un estudio multicéntrico con rituximab en 29 pacientes con refractariedad (21 con púrpura trombocitopénica inmune-PTI- 6 con anemia hemolítica autoinmune –AHA-, 2 con síndrome de Evans y 1 con neutropenia) obteniendo una tasa de respuesta del 72% (50% completa y 22% parcial) mostrando seguridad y eficacia a dosis de 375mg/m²/día. (5-7)

En el caso de la LLA los primeros estudios que incluyeron el uso de AcM se realizaron en adultos con enfermedad refractaria. El primer estudio en niños se realizó en el 2002.

Se estima que el 30-40% de las Leucemias Linfoblásticas B (LLA-B) expresan el antígeno CD 20. EL Rituximab fue el primer AcM en utilizarse en LLA basándose en protocolos utilizados en Linfomas y actualmente representa una

opción terapéutica atractiva, especialmente en pacientes refractarios o en recaída (8).

En pacientes pediátricos japoneses con Linfoma linfoblástico B se agregó Rituximab en los pacientes con recaída, a una dosis de 375mg/m²/dosis en cada ciclo mejorando en un 20% la tasa de SLE respecto a una cohorte históricas, mostrando adecuada tolerancia y seguridad (9)

Actualmente existen estudios fase II y fase III empleando estos anticuerpos como terapia de primera línea y en pacientes refractarios que nos ayudarán a determinar la utilidad de los mismos así como la toxicidad a corto y largo plazo.

En el 2006 se publicó uno de los primeros estudios al respecto, en donde un grupo de pacientes recibió un esquema Hiper-CVAD + Rituximab demostrando mejorar las tasas de SG y SLE a 3 años siendo de 91% y 83% versus 66 y 55% en el mismo esquema sin Rituximab (10).

Estudios previos en nuestro centro han demostrado la efectividad del uso de dosis bajas de rituximab especialmente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, demostrando adecuada depleción de linfocitos B, sin embargo no se han realizado ensayos clínicos en pacientes con malignidades hematológicas utilizando dichos esquemas, económicamente accesibles para nuestra población. También se ha comprobado la efectividad de dosis bajas de rituximab en otras enfermedades como la artritis reumatoide (11,12)

Sin duda, nos enfrentamos a una nueva era en la farmacoterapia de las enfermedades hematológicas y aunque los tratamientos aún no son perfectos

debemos buscar integrar terapias mejor dirigidas y con una mayor tolerabilidad accesibles económicamente para nuestros pacientes.

. El uso de dosis bajas de rituximab podría mejorar nuestras tasas de SG y SLE, sin aumentar de manera significativa el costo de la terapia. Al contar con una terapia dirigida que podemos aplicar de manera ambulatoria y que no aumenta los efectos secundarios a otros órganos y sistemas es una opción atractiva para nuestro centro.

CAPITULO III

Objetivos

Objetivo General:

Evaluar la efectividad de la administración de dosis bajas de Rituximab a nuestro régimen de tratamiento convencional en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B) CD 20+ comparándolo con una cohorte histórica que solo recibió quimioterapia convencional, para lograr mejores tasas de Respuesta completa (RC), Sobrevida Global (SG) y Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).

Objetivos Particulares

- Describir las complicaciones asociadas al uso de dosis bajas de Rituximab
- Comparar el costo en el empleo de dosis totales contra dosis bajas.

CAPITULO IV

Hipótesis y Justificación

HIPÓTESIS ALTERNA (H1)

Agregar dosis bajas de Rituximab al esquema de quimioterapia convencional en niños con LLA-B CD 20+ mejora las tasas de Respuesta Completa al final de la inducción a la remisión, SG y SLE en más de un 10%.

HIPÓTESIS NULA (H0)

El uso de dosis bajas de Rituximab y quimioterapia convencional en pacientes pediátricos con LLA-B CD 20+ no mejora las tasas de Respuesta Completa al final de la inducción, SG y SLE.

JUSTIFICACIÓN:

- Buscar quimioterapéuticos que puedan aumentar la efectividad, ser empleados de manera ambulatoria y con poca toxicidad.
- Adaptar protocolos internacionales a las necesidades propias
- El empleo de dosis bajas de Rituximab lo vuelve económicamente accesible para nuestros pacientes.

CAPITULO V

Materiales y métodos

Descripción del diseño: Se realizó de manera prospectiva un estudio piloto, experimental, no aleatorizado, no ciego, de un solo brazo. Adicionalmente se incluyó un grupo retrospectivo, como control histórico, de pacientes con diagnóstico de LLA B CD20+ que recibieron quimioterapia convencional.

Características de la población: Se invitó a participar en el estudio a pacientes menores de 16 años con diagnóstico de LLA-B por citometría de flujo en el servicio de Hematología del Hospital Universitario “José E. González” o referidos a nuestro centro sin haber recibido previamente quimioterapia y con expresión del antígeno CD 20 en más del 20% en la citometría de flujo inicial.

El protocolo de investigación fue sometido para su análisis y eventual aprobación al Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, siendo aprobado con la clave HE17-0019. Todos los procedimientos del estudio se realizaron después de que los participantes estuvieron de acuerdo en participar y firmaron un consentimiento informado en apego a las buenas prácticas clínicas y a la declaración de Helsinki.

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos (0-16 años de edad) con diagnóstico de LLA-B por citometría de flujo en el servicio de Hematología del

Hospital Universitario “José E. González” o referidos a nuestro centro sin haber recibido previamente quimioterapia.

- Expresión del antígeno CD 20 en más del 20% en la citometría de flujo inicial.
- Autorización por padre/madre o tutores para participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.
- Autorización por el menor para participar en el estudio mediante la firma del asentimiento informado según el grupo etario.

Criterios de exclusión

- Embarazo o Lactancia.
- Inmunodeficiencia combinada severa (Por antecedente clínico)
- Antecedente de Virus de Inmunodeficiencia Humana y/o Hepatitis B o C.
- Pacientes que recibieron quimioterapia previamente, con excepción de esteroides por 8 días.

Criterios de eliminación

- Pacientes que presenten una reacción alérgica severa durante alguna infusión de Rituximab.

- Pacientes que no cumplan con 18 meses de seguimiento en nuestro centro.
- Traslado a otro centro hospitalario
- Falta de apego al tratamiento
- Dosis de rituximab incompletas.

Lugar de referencia

Servicio de Hematología, Hospital Universitario “José Eleuterio González”, Monterrey, N.L.

Procedimiento:

En el estudio piloto prospectivo los pacientes pediátricos con recién diagnóstico de LLA-B en el servicio de Hematología del Hospital Universitario “José E. González” o que acudan referidos de otro centro, sin haber recibido previamente quimioterapia (con excepción de esteroides por 8 días) se invitarán a participar en el estudio, explicando las ventajas sobre el uso de Rituximab en pacientes con LLA-B CD20+, así como los posibles efectos adversos asociados a su uso, el padre o tutor deberá firmar consentimiento informado y el paciente un asentimiento.

Posteriormente se iniciará el protocolo de tratamiento de nuestra institución, según el riesgo en que se clasifique cada paciente, agregando durante la inducción a la remisión el día 8 y el día 22 una dosis de 100mg/m² de Rituximab. Durante la fase de Intensificación se aplicarán nuevamente el día 8 y 22 del

protocolo 100mg/m² de Rituximab, se especifica el protocolo de tratamiento a continuación:

Inducción (4 semanas)

- Prednisona 60 mg/m²/día, dividida dos dosis al día los días 1 -29
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV días 8, 15, 22, 29
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 9 dosis total, comenzando día 8.
- Doxorubicina 25 mg/m²/día IV días 8, 15 y 22
- Quimioterapia intratecal triple SNC 1 y SNC 2 días 8, 22 y 29
- Rituximab 100mg/m²/dosis día 8 y 22
- Realizar el día 36 Aspirado de médula ósea y Enfermedad Mínima Residual
 - EMR día 36 < 0.01% (negativa)
 - EMR día 36 >0.01% < 0.1% (positiva riesgo intermedio)
 - EMR día 36 > 0.1% (positiva pasa a riesgo alto)

Consolidación (8 semanas)

- Ciclofosfamida 1000 mg/m²/dosis IV para 1 hora los días 1 y 29
 - Mesna 60% de la dosis de ciclofosfamida en bolo
- Citarabina 50 mg/m²/día IV o SC días 1-4, 8-11, 29-32 y 36-39
- Purinethol 50 mg/m²/día los días 1 -14 y 29 – 42

- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 6 dosis total, comenzando día 15, 17, 19 y 43, 45, 47.
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV días 22 y 50
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 15, 29 y 43
- Debe tener NT >750 y PLT >75000 antes de empezar el mantenimiento intermedio

Mantenimiento Intermedio (6 semanas)

- Vincristina 1 mg/m²/día IV días 1, 10, 20, 30 y 40
- Metrotexato inicia día 1 a 100 mg/m²/día IM, (150mg) día 10, (200mg) día 20, (250mg) día 30 y (300mg) día 40 (sin rescates de ácido folínico)
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM días 2, 11, 21, 31 y 41
- Quimioterapia intratecal triple días 1 y 30

Intensificación retardada (8 semanas)

- Dexametasona 10mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-7 y 15-21
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1, 8 y 15
- Doxorubicina 25 mg/m²/día IV días 1, 8 y 15
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 6 dosis total, comenzando día 3.
- Rituximab 100mg/m²/dosis día 8 y 22

- Debe tener NT >750 y PLT >75000 antes de empezar el día 29.
- Ciclofosfamida 1000 mg/m²/dosis IV para 1 hora día 29
 - Mesna 60% de la dosis de ciclofosfamida en bolo
- Citarabina 50 mg/m²/día IV o SC días 29-32 y 36-39
- Purinethol 60 mg/m²/día los días 29-43 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 29 y 36

Mantenimiento (ciclos de 87 días, hasta 30 meses de haber iniciado la terapia)

- Dexametasona 6 mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-5, 29-33, 57-61
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1, 29 y 57
- Purinethol 60 mg/m²/día los días 1-87 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Metrotexato 20 mg/m²/día IM o VO día 1
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 29 los primeros 4 ciclos posteriormente solo el día 1.

El Rituximab es un líquido claro, incoloro, que se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Se preparará en campana estéril por personal especializado, diluyendo la dosis requerida (100mg/m²) en 250 mL de

solución fisiológica al 0.9%, la concentración no debe exceder a 4 mg/ml. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma. Se debe tomar precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El producto no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se debe cumplir las técnicas asépticas. Antes de la administración se debe inspeccionar visualmente si los productos parenterales contienen partículas o alteración del color.

La infusión se calculará para 3 horas, la velocidad de perfusión inicial recomendada es de 50 mg/hora; después de los primeros 30 minutos, se puede intensificar en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora; si el paciente presenta rash, dolor abdominal, prurito o cualquier otro dato de reacción alérgica no severa, se aumentará el tiempo de infusión hasta un máximo de 12 horas.

Los pacientes acuden a nuestro centro los días marcados en el calendario de aplicación de quimioterapia, antes de administrar la misma se realiza una biometría hemática, además de eso en su consulta se lleva a cabo una exploración física completa y un interrogatorio dirigido sobre los datos de alarma que pueden presentar estos pacientes. Todos los datos del paciente se registrarán en una base de datos, clasificando el grupo de riesgo de acuerdo al BFM-2002, valorando la respuesta a esteroides el día 8 de tratamiento, la Enfermedad Mínima Residual después de la inducción a la remisión día 36 por citometría de flujo, que tomaremos como el primer indicador de éxito al tratamiento. En caso de que la EMR post inducción resulte positiva el paciente

se catalogará como de riesgo alto y se tomará una nueva EMR post consolidación para definir la conducta a seguir.

En nuestro grupo control: Se analizaron de manera retrospectiva los pacientes menores de 16 años diagnosticados de Enero de 2013 a Diciembre 2016 en nuestro centro, se excluyeron los pacientes que se trasladaron a otro centro o abandonaron tratamiento. La cohorte histórica se conformó por los pacientes que expresaban el antígeno CD 20 en más del 20% de la población de blastos. Los datos se obtuvieron de registros electrónicos y el expediente clínico. Estos pacientes recibieron el esquema de quimioterapia señalado anteriormente, sin las dosis de Rituximab.

Tamaño de la muestra:

A conveniencia, de acuerdo a controles históricos se diagnostican en promedio 30 nuevos casos de LLA-B en pacientes pediátricos al año, de los cuales el 30-40% expresan el antígeno CD 20, por lo que se calcula una muestra de 10 pacientes nuevos al año.

Análisis estadístico

Se empleó el paquete estadístico SPSS v.20.0 para el análisis de los datos. Para el análisis descriptivo se obtuvieron medias con desviación estándar y medianas

con rangos según corresponda. Se comparó mediante la prueba exacta de Fisher la proporción de remisión completa y presencia de toxicidades entre ambos grupos. Para las variables cuantitativas se realizó la comparación entre grupos mediante t de Student o U de Mann-Whitney según correspondió. Se calculó la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad mediante el método de Kaplan-Meier comparando los grupos mediante el estadístico de log-rank.

CAPITULO VI

Resultados

De manera retrospectiva se analizaron 81 pacientes, dentro de los cuales 33 (39%) expresaban el antígeno CD 20 en más del 20%. Las características

demográficas de dichos pacientes son las siguientes: Dieciocho pacientes femeninos y 15 masculinos, mediana de edad de 5 años (2-14 años). Se clasificó al diagnóstico a 13 pacientes como riesgo habitual (40%), 11 riesgo intermedio (34%) y 8 de riesgo alto (25%).

Durante la fase de inducción 3 pacientes (9%) fallecieron sin evaluar la respuesta al tratamiento. En los 30 pacientes restantes: se realizó Enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo el día +36 del protocolo de tratamiento encontrando 6 pacientes (20%) con EMR positiva post inducción y 24 pacientes (80%) EMR negativa post inducción. Después de la fase de consolidación en los pacientes con EMR positiva se realizó una nueva citometría de flujo encontrando 4 pacientes (13%) con persistencia de EMR positiva post consolidación. En este grupo tuvimos una mediana de seguimiento de 33 meses

Se incluyeron 14 pacientes en el protocolo de dosis bajas de Rituximab en la quimioterapia convencional. 5 pacientes del sexo femeninos y 9 pacientes del sexo masculino. Mediana de edad de 4 años (2-13 años). Se clasificó al diagnóstico a 4 pacientes de riesgo habitual (28%), 7 pacientes de riesgo intermedio (50%), 3 riesgo alto (21%) .

Durante la fase de inducción 1 paciente (7%) falleció sin evaluar la respuesta al tratamiento. A los 13 restantes se les realizó EMR por citometría de flujo para valorar la respuesta al tratamiento, el día 36 del protocolo encontrando que 4 pacientes (30%) presentaron EMR positiva post inducción y 11 pacientes (70%) EMR negativa post inducción . Ningún paciente persistió con EMR positiva post

consolidación.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas de los grupos comparados. Las tasas de RC medidas por EMR post inducción fueron similares en ambos grupos, se observó una tendencia en mejores tasas de RC post consolidación en el grupo con dosis bajas de rituximab sin embargo y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Evaluamos la Sobrevida Global a 2 años encontrando que fué de 61.9% en el grupo donde se adicionó dosis bajas de Rituximab al protocolo de inducción contra 72.5% en el control histórico, esta diferencia no presentó significancia estadística $p=0.49$. (Figura 1)

La Sobrevida Libre de Eventos a 2 años encontrada fué de 61.9% en el grupo con dosis bajas de Rituximab contra 69.1% en el control histórico, esta diferencia no presentó significancia estadística $p=0.77$. (Figura 2)

Los principales efectos adversos ocurrieron durante la primera infusión del medicamento y se resumen en la tabla 2.

CAPITULO VII

Discusión

En la actualidad, es factible lograr la curación de más del 80 % de los niños con

LLA, gracias a la estrategia de tratamiento basada en ofrecer esquemas de quimioterapia que se administran de acuerdo al riesgo que cada paciente tiene para presentar una recaída, este riesgo para recaer depende de diferentes factores pronósticos, dichos factores nos permiten separar a los enfermos en grupos que reciben protocolos con diferente grado de intensidad (13-15)

En México, existen reportes que demuestran porcentajes de curación inferior, con tasas de recaída claramente más elevados (16-17), por lo que esto y las altas tasas de muerte temprana durante la fase de inducción a la remisión (18,19), son dos de los problemas más importantes de los niños con LLA en México.

A pesar de los esfuerzos actuales en nuestro centro la tasa de SG y SLE en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda continua siendo inferior a la reportada en países desarrollados reportándose recientemente una tasa de SG a 5 años de 67% y SLE del 58%. (20)

Uno de los principales motivos es la dificultad para la aplicación de quimioterapia intrahospitalaria por la cantidad de camas con las que cuenta el servicio, la falta de terapia de soporte de antibioticoterapia y transfusional de manera oportuna, y la dificultad para realizar una adecuada clasificación citogenética del riesgo del paciente.

El uso de Rituximab como se explicó en la introducción del trabajo; ha demostrado mejorar las tasas de respuesta en pacientes con neoplasias linfoides, además de ser una terapia segura para pacientes pediátricos.

Por motivos económicos, encontrando información de dosis reducida de

Rituximab efectivas en otras patologías como la trombocitopenia inmune, AIJ, síndrome de Evans, Síndrome nefrótico y otras enfermedades autoinmunes; al no contar con la aprobación por seguro popular para la incorporación de Rituximab al protocolo de inducción a la remisión se decidió medir la efectividad de incorporar dosis reducidas (100mg/m²) al esquema de quimioterapia convencional en niños con LLA B CD20 +.

Sin embargo en nuestros resultados encontramos que el empleo de dosis reducidas de Rituximab no mejoró las tasas de RC, SG ni SLE en nuestra población.

No existen estudios sobre el empleo de dosis bajas de Rituximab en Leucemia Linfocítica aguda. Sabemos que al tratarse de un estudio piloto, con un número muy limitado de pacientes incluidos (14 pacientes) es difícil llegar a conclusiones definitivas, sin embargo se observa una clara tendencia de que no existe un beneficio clínico que justifique su uso en dosis bajas.

Idealmente deberíamos realizar un estudio comparando distintas dosis en distintos momentos de la quimioterapia buscando la dosis y el momento de aplicación con el cual consiguiéramos una mejor respuesta, sin embargo sería un estudio logística y económicamente difícil de realizar, por lo que se propone seguir las recomendaciones internacionales, valorando el beneficio de agregar Rituximab a 375mg/m² por dosis a nuestro esquema actual en niños CD20+, ya que no se encontró una toxicidad importante en el uso del mismo en dosis bajas y continua siendo una terapia blanco prometedora.

La LLA es el cáncer que con mayor frecuencia vemos en nuestra consulta por lo cual debemos continuar buscando estrategias y terapia de soporte para lograr mejores resultados de tratamiento de la misma.

CAPITULO VIII

Conclusión

- Incorporar dosis reducidas de Rituximab al esquema de quimioterapia convencional en niños con LLA B CD20 + no mejoró las tasas de RC, SG ni SLE en nuestra población.
- Debido a que los resultados de nuestro esquema actual son inferiores a los reportados en los grupos Europeos y Estadounidenses se sugiere valorar el beneficio de agregar Rituximab a 375mg/m² por dosis a nuestro esquema actual en niños CD20+, ya que no se encontró una toxicidad importante en el uso del mismo en dosis bajas.
- Continuar buscando estrategias y terapia de soporte para lograr mejores resultados de tratamiento en LLA en pacientes pediátricos.

ANEXOS

Anexo 1.- Clasificación institucional de Riesgos en LLA infantil

- Riesgo Habitual
 - Edad 1 – 6 años

- < 20 mil leucocitos
- EMR día 36 < 0.01%

- Riesgo Intermedio
 - Edad <1 año y > 6 años
 - > 20 mil leucos
 - EMR día 36 > 0.01 y < 0.1%
 - LLA cel T

- Riesgo alto
 - Sin respuesta a esteroides día 8 (>1000 blastos en FSP)
 - SNC 3
 - T (9;22) T (4;11)
 - EMR día 36 > 0.1%

Anexo 2.- Protocolos de tratamiento de acuerdo al Riesgo en LLA infantil

Leucemia Linfoblástica Aguda riesgo Estándar (protocolo pediátrico)

Inducción (4 semanas)

- Prednisona 60 mg/m²/día, dividida dos dosis al día los días 1 -29

- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV días 8, 15, 22, 29
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 9 dosis total, comenzando día 8.
- Doxorubicina 25 mg/m²/día IV días 8 y 15
- Quimioterapia intratecal triple SNC 1 y SNC 2 días 8, 22 y 29
- Realizar el día 36 Aspirado de médula ósea y Enfermedad Mínima

Residual

- EMR día 36 < 0.01% (negativa)
- EMR día 36 >0.01% < 0.1% (positiva pasa a riesgo intermedio)
- EMR día 36 > 0.1% (positiva pasa a riesgo alto)

Consolidación (4 semanas)

- Ciclofosfamida 1000 mg/m²/dosis IV para 1 hora los días 1 y 29
 - Mesna 60% de la dosis de ciclofosfamida en bolo
- Citarabina 50 mg/m²/día IV o SC días 1-4, 8-11, 15-18 y 22-25
- Purinethol 50 mg/m²/día los días 1 -29
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 15 y 29
- Debe tener NT >750 y PLT >75000 antes de empezar el mantenimiento intermedio

Mantenimiento Intermedio (6 semanas)

- Dexametasona 6 mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-5 y 29-33
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1 y 29
- Purinethol 60 mg/m²/día los días 1-41 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Metrotexato 20 mg/m²/día IM o VO días 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43
- Quimioterapia intratecal triple días 1 y 29

Intensificación retardada (8 semanas)

- Dexametasona 10mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-7 y 15-21
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1, 8 y 15
- Doxorubicina 25 mg/m²/día IV días 1, 8 y 15
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 6 dosis total, comenzando día 3.
- Debe tener NT >750 y PLT >75000 antes de empezar el día 29.
- Ciclofosfamida 1000 mg/m²/dosis IV para 1 hora día 29
 - Mesna 60% de la dosis de ciclofosfamida en bolo
- Citarabina 50 mg/m²/día IV o SC días 29-32 y 36-39
- Purinethol 60 mg/m²/día los días 29-43 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 29 y 36

Mantenimiento (ciclos de 87 días, hasta 30 meses de haber iniciado la terapia)

- Dexametasona 6 mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-5, 29-33, 57-61
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1, 29 y 57
- Purinethol 60 mg/m²/día los días 1-87 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Metrotexato 20 mg/m²/día IM o VO día 1
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 29 los primeros 4 ciclos posteriormente solo el día 1.

Leucemia Linfoblástica Aguda riesgo Intermedio (protocolo pediátrico)

Inducción (4 semanas)

- Prednisona 60 mg/m²/día, dividida dos dosis al día los días 1 -29
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV días 8, 15, 22, 29
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 9 dosis total, comenzando día 8.
- Doxorubicina 25 mg/m²/día IV días 8, 15 y 22
- Quimioterapia intratecal triple SNC 1 y SNC 2 días 8, 22 y 29
- Realizar el día 36 Aspirado de médula ósea y Enfermedad Mínima Residual
 - EMR día 36 < 0.01% (negativa)
 - EMR día 36 >0.01% < 0.1% (positiva riesgo intermedio)
 - EMR día 36 > 0.1% (positiva pasa a riesgo alto)

Consolidación (8 semanas)

- Ciclofosfamida 1000 mg/m²/dosis IV para 1 hora los días 1 y 29
 - Mesna 60% de la dosis de ciclofosfamida en bolo
- Citarabina 50 mg/m²/día IV o SC días 1-4, 8-11, 29-32 y 36-39
- Purinethol 50 mg/m²/día los días 1 -14 y 29 – 42
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 6 dosis total, comenzando día 15, 17, 19 y 43, 45, 47.
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV días 22 y 50
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 15, 29 y 43

- Debe tener NT >750 y PLT >75000 antes de empezar el mantenimiento intermedio

Mantenimiento Intermedio (6 semanas)

- Vincristina 1 mg/m²/día IV días 1, 10, 20, 30 y 40
- Metrotexato inicia día 1 a 100 mg/m²/día IM, (150mg) día 10, (200mg) día 20, (250mg) día 30 y (300mg) día 40 (sin rescates de ácido folínico)
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM días 2, 11, 21, 31 y 41
- Quimioterapia intratecal triple días 1 y 30

Intensificación retardada (8 semanas)

- Dexametasona 10mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-7 y 15-21
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1, 8 y 15
- Doxorubicina 25 mg/m²/día IV días 1, 8 y 15
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 6 dosis total, comenzando día 3.
- Debe tener NT >750 y PLT >75000 antes de empezar el día 29.
- Ciclofosfamida 1000 mg/m²/dosis IV para 1 hora día 29
 - Mesna 60% de la dosis de ciclofosfamida en bolo
- Citarabina 50 mg/m²/día IV o SC días 29-32 y 36-39

- Purinethol 60 mg/m²/día los días 29-43 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 29 y 36

Mantenimiento (ciclos de 87 días, hasta 30 meses de haber iniciado la terapia)

- Dexametasona 6 mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-5, 29-33, 57-61
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1, 29 y 57
- Purinethol 60 mg/m²/día los días 1-87 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Metrotexato 20 mg/m²/día IM o VO día 1
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 29 los primeros 4 ciclos posteriormente solo el día 1.

Leucemia Linfoblástica Aguda riesgo Alto (protocolo pediátrico)

Inducción (4 semanas)

- Prednisona 60 mg/m²/día, dividida dos dosis al día los días 1 -29
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV días 8, 15, 22, 29
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 9 dosis total, comenzando día 8
- Doxorubicina 25 mg/m²/día IV días 8, 15, 22 y 29
- Quimioterapia intratecal triple SNC 3 días 8, 15, 22 y 29
- Realizar el día 36 Aspirado de médula ósea y Enfermedad Mínima Residual
 - EMR día 36 < 0.01% (negativa)
 - EMR día 36 >0.01% < 0.1% (positiva riesgo intermedio)
 - EMR día 36 > 0.1% (positiva pasa a riesgo alto)

Consolidación (8 semanas)

- Ciclofosfamida 1000 mg/m²/dosis IV para 1 hora los días 1 y 29
 - Mesna 60% de la dosis de ciclofosfamida en bolo
- Citarabina 50 mg/m²/día IV o SC días 1-4, 8-11, 29-32 y 36-39
- Purinethol 50 mg/m²/día los días 1 -14 y 29 – 42
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 6 dosis total, comenzando día 15, 17, 19 y 43, 45, 47.
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV días 22 y 50
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 15, 29 y 43

- Debe tener NT >750 y PLT >75000 antes de empezar el mantenimiento intermedio

Mantenimiento Intermedio (8 semanas)

- Purinethol 60 mg/m²/día los días 1-56 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Metrotexato 2 g/m²/dosis IV (para 24 horas + 6 rescates de ácido folínico a 15 mg/m²/dosis IV o VO comenzar a las 36 horas de inicio de la infusión) días 8, 22, 36 y 50
- Quimioterapia intratecal triple días 8, 22, 36 y 50

Intensificación retardada (8 semanas)

- Dexametasona 10mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-7 y 15-21
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1, 8 y 15
- Doxorubicina 25 mg/m²/día IV días 1, 8 y 15
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 6 dosis total, comenzando día 3.
- Debe tener NT >750 y PLT >75000 antes de empezar el día 29
- Ciclofosfamida 1000 mg/m²/dosis IV para 1 hora día 29
 - Mesna 60% de la dosis de ciclofosfamida en bolo
- Citarabina 50 mg/m²/día IV o SC días 29-32 y 36-39

- Purinethol 60 mg/m²/día los días 29-43 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 29 y 36

Mantenimiento (ciclos de 87 días, hasta 30 meses de haber iniciado la terapia)

- Dexametasona 6 mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-5, 29-33, 57-61
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1, 29 y 57
- Purinethol 60 mg/m²/día los días 1-87 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Metrotexato 20 mg/m²/día IM o VO día 1
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 29 los primeros 4 ciclos posteriormente solo el día 1.

Anexo 3.- Copia del consentimiento informado que se utilizó en el desarrollo del estudio.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Dosis bajas de Rituximab en el protocolo de quimioterapia convencional en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda CD20+
Nombre del Investigador Principal	Dr. Oscar González Llano
Servicio / Departamento	Servicio de Hematología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León"
Teléfono de Contacto	8117788850
Persona de Contacto	Julia Esther Colunga Pedraza
Versión de Documento	Versión 1
Fecha de Documento	13 Julio 2017

Su hijo ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que se hará si usted decide que su hijo participe, y la forma en que vamos a utilizar toda la información de la enfermedad y tratamiento de su hijo. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicítenos a los médicos del estudio que le expliquemos cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

Evaluar si el uso de dosis bajas de Rituximab (un medicamento que actúa directamente en las células leucémicas con el marcador CD20) mejora la respuesta al tratamiento y disminuye el riesgo de muerte y de recaídas de la enfermedad.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

El estudio durará un año y se incluirán todos los pacientes diagnosticados con leucemia que tengan en sus células enfermas el marcador CD20 (aproximadamente entre 5 y 10 pacientes)

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los niños deben tener estas características:

- Niños con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda B en el servicio de Hematología del Hospital Universitario "José E. González" o referidos a nuestro centro sin que hayan recibido tratamientos previos.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGIA
 Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
 C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
 Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
 www.hematologia-uanl.com

Formato de Consentimiento Informado V1 junio 17



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

- Que tengan positivo el marcador CD 20 en las células de enfermedad
- Firma de consentimiento informado por los padre/madre/tutor o

Los niños no deberán tener ninguna de las siguientes características:

- mujeres embarazada o en lactación.
- Inmunodeficiencia congénitas
- Ser positivos para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y/o Hepatitis B
- Pacientes que previamente recibieran quimioterapia, con excepción de cortisona por 8 días.
- Padres o tutores que no deseen que su hijo participae en el estudio.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si Usted acepta que su hijo participe en este estudio de investigación su tratamiento consistirá en agregar 4 dosis de un medicamento llamado Rituximab, a una dosis un poco menor de la que se recomienda para pacientes con estas enfermedades.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE LE VAN AREALIZAR AL PACIENTE?

Además del esquema de quimioterapia convencional de nuestro hospital, su hijo recibirá el Rituximab junto con 100 ml de suero por la vena durante 3 horas y en 4 ocasiones, 8 días después de su diagnóstico la primera dosis, después 2 semanas posteriores la segunda dosis. La tercera y cuarta dosis se aplicaran el día 8 y 22 de otra etapa que se llama intensificación, depende de cada niño y su recuperación la duración de cada etapa, pero aproximadamente son 20 semanas después de iniciar el tratamiento.

La quimioterapia son medicamentos que ayudan a combatir o evitar que regrese el cáncer. Estos medicamentos se pueden administrar por vía oral en forma de pastillas, cápsulas o jarabes o mediante inyección por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal (en la espalda mediante una "raquia") en forma líquida. Existen muchas combinaciones de medicamentos (protocolos). De manera general incluyo una descripción del esquema de tratamiento que planeamos utilizar en su hijo, que de acuerdo a la respuesta y los efectos adversos le informaremos si se requiere modificar.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGIA
 Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
 C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
 Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
 www.hematologia-uanl.com

Formato de Consentimiento Informado V1 junio17

**Inducción (4 semanas)**

- Prednisona 60 mg/m²/día, dividida dos dosis al día los días 1 -29
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV días 8, 15, 22, 29
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 9 dosis total, comenzando día 8.
- Doxorubicina 25 mg/m²/día IV días 8, 15 y 22
- Quimioterapia intratecal triple SNC 1 y SNC 2 días 8, 22 y 29
- Rituximab 100mg/m²/dosis Día 8 y 22
- Realizar el día 36 Aspirado de médula ósea y Enfermedad Mínima Residual

Consolidación (8 semanas)

- Ciclofosfamida 1000 mg/m²/dosis IV para 1 hora los días 1 y 29
 - Mesna 60% de la dosis de ciclofosfamida en bolo
- Citarabina 50 mg/m²/día IV o SC días 1-4, 8-11, 29-32 y 36-39
- Purinethol 50 mg/m²/día los días 1 -14 y 29 - 42
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 6 dosis total, comenzando día 15, 17, 19 y 43, 45, 47.
- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV días 22 y 50
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 15, 29 y 43
- Debe tener NT >750 y PLT >75000 antes de empezar el mantenimiento intermedio

Mantenimiento Intermedio (6 semanas)

- Vincristina 1 mg/m²/día IV días 1, 10, 20, 30 y 40
- Metotrexato inicia día 1 a 100 mg/m²/día IM, (150mg) día 10, (200mg) día 20, (250mg) día 30 y (300mg) día 40 (sin rescates de ácido folínico)
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM días 2, 11, 21, 31 y 41
- Quimioterapia intratecal triple días 1 y 30

Intensificación retardada (8 semanas)

- Dexametasona 10mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-7 y 15-21
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1, 8 y 15
- Doxorubicina 25 mg/m²/día IV días 1, 8 y 15
- L- Asparaginasa 6000UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) por 6 dosis total, comenzando día 3.
- Debe tener NT >750 y PLT >75000 antes de empezar el día 29.
- Ciclofosfamida 1000 mg/m²/dosis IV para 1 hora día 29
- Citarabina 50 mg/m²/día IV o SC días 29-32 y 36-39
- Purinethol 60 mg/m²/día los días 29-43 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Rituximab 100mg/m²/dosis Día 8 y 22
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 29 y 36

Mantenimiento (ciclos de 87 días, hasta 30 meses de haber iniciado la terapia)

- Dexametasona 6 mg/m²/día dividido dos veces al día los días 1-5, 29-33, 57-61
- Vincristina 1.5 mg/m²/día IV días 1, 29 y 57
- Purinethol 60 mg/m²/día los días 1-87 (iniciar a 60 y posteriormente ajustar)
- Metotrexato 20 mg/m²/día IM o VO día 1
- Quimioterapia intratecal triple días 1, 29 los primeros 4 ciclos posteriormente solo el día 1.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Todos los días de aplicación de quimioterapia usted acudirá a nuestro centro y antes de la aplicación valoraremos y exploraremos a su hijo. Biometrías hemáticas de manera semanal, si se requiere hasta 2-3 veces por semana. Realizaremos además 3 muestras de sangre, aproximadamente 3 ml por cada muestra para demostrar que el medicamento haya cumplido su función.

El costo de las consultas y los estudios serán cubiertos por el seguro popular y el departamento de hematología.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para que su hijo participe, se le pedirá que acuda a todas sus citas para cumplir adecuadamente con su esquema de quimioterapia, además de registrar los efectos que notó en su hijo con la aplicación de los medicamentos.

Sus responsabilidades consistirán principalmente en acudir a las consultas de control y cumplir con su calendario de quimioterapia.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los siguientes efectos secundarios son comunes (es decir, se presentan en 30 ó más de cada 100 pacientes que reciben tratamiento con rituximab y las posibilidades de que su hijo las presente son altas:

- Escalofríos

Los siguientes efectos secundarios son menos frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento con rituximab (con una posibilidad del 10%- 29% de que su hijo las presente):

- Debilidad
- Náuseas
- Dolor de cabeza (cefalea)
- Erupciones en la piel
- Tos
- Goteo nasal, disnea, sinusitis
- Irritación de la garganta

Aunque es infrecuente, un síntoma secundario grave del rituximab es la posibilidad de sufrir una reacción alérgica grave a la infusión, por lo general en la primera vez (durante la infusión o entre 30 y 120 minutos después de ésta). A fin de reducir esta reacción, recibirá medicamentos antes de iniciarla y será vigilado atentamente durante la misma. Si muestra signos de reacción, la infusión deberá interrumpirse. En la mayoría de los casos, la infusión podrá continuar a una velocidad más lenta una vez que desaparezcan los síntomas.

Otros efectos secundarios graves, aunque poco frecuentes:

- Si su hijo ha presentado en el pasado dolor cardiaco o ritmo cardiaco irregular pueden volver a experimentar estos síntomas
- La destrucción acelerada de células cancerosas puede causar alteraciones renales.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGIA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Teles.: 8348-8136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uanl.com

Formato de Consentimiento Informado V1 Junio 17



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

El Rituximab es un medicamento dirigido contra el marcador CD20 de las células de la enfermedad, atacándolas directamente y destruyéndolas, casi sin afectar a otras células del cuerpo. Se ha probado su utilidad en otros países del mundo en diferentes tipos de enfermedades de la sangre, especialmente cuando el paciente no tiene buena respuesta al tratamiento. En países donde se cuenta con más recursos económicos el medicamento ha sido utilizado en niños con buenos resultados.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Su hijo no tiene que participar en este estudio de investigación si usted no lo desea. Puede continuar con sus consultas de seguimiento en el departamento de hematología y aplicarse el protocolo de quimioterapia del hospital con cobertura del seguro popular.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

La participación de su hijo en este estudio no tendrá ningún costo.

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación, se le proporcionarán todas las dosis del medicamento sin costo.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Durante la realización de este estudio no es necesario el almacenamiento de ningún tipo de muestra.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si su hijo sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento, de preferencia en este hospital, donde conocemos la enfermedad y el tratamiento que está llevando su hijo, o a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide que su hijo participe en este estudio, tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uanl.com

Formato de Consentimiento Informado V1 junio 17



¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige que su hijo no participe o se retire del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que su hijo tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirar a su hijo de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si la participación de su hijo en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta que su hijo participe en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá el nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca del paciente, tal como sus iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. El nombre de su hijo no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de los datos personales de su hijo de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen del expediente clínico de su hijo.

La información personal acerca de la salud de su hijo y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo a las agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V1 junio17

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca del estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a los derechos de su hijo como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 66460
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com


COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGIA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uanl.com

Formato de Consentimiento Informado V1 junio 17

**RESUMEN CONSENTIMIENTO
PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- La participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre la participación de mi hijo. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que los datos personales de mi hijo se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en el expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Fecha

Nombre del padre

Fecha

Nombre de la madre

Fecha

Firma

Firma

Firma



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Formato de Consentimiento Informado V1 junio 2017



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uanl.com

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo _____

Firma _____

Dirección _____

Fecha _____

Relación con el Sujeto de Investigación _____

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Primer Testigo _____

Firma _____

Dirección _____

Fecha _____

Relación con el Sujeto de Investigación _____

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento _____

Firma _____

Fecha _____



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Anexo 4.- Carta de autorización del comité de ética



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. MED. OSCAR GONZÁLEZ LLANO

Investigador principal
Servicio de Hematología
Presente.-

Estimado Dr. González:

En respuesta a su solicitud con número de Ingreso **PI17-00163** con fecha del **19 de Junio del 2017**, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende el siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111, 112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además Punto 4.4, 4.7, 6.2, 8 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se informa que el Comité de Investigación ha determinado que el Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica, aspectos metodológicos y mérito científico requeridos.

“Dosis bajas de Rituximab en el programa de quimioterapia convencional en niños con leucemia linfoblástica aguda CD20+” el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **HE17-00019**.

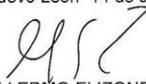
De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en extenso, versión 1.0 de fecha Junio del 2017.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente.-
“*Alere Flamman Veritatis*”
Monterrey, Nuevo León 14 de Julio del 2017


DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: (+52) 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



September 15, 2014

Anexo 5: Tablas

Tabla 1 Comparación de las características demográficas, tasa de respuesta y desenlaces de los pacientes.

	Dosis bajas de Rituximab n=14	Grupo histórico n=33	p=
Mediana de edad	4 (2-13 años)	5 (2-14 años)	0.81
Riesgo alto al diagnóstico	3/14 (21%)	8/33 (25%)	0.17
Muerte en la inducción	1/14 (7%)	3/33 (9%)	0.48
EMR positiva post inducción	4/13 (30%)	6/30 (20%)	0.21
EMR positiva post consolidación	0/13 (0%)	4/30 (13%)	0.08
Recaída	1/14 (7.1%)	8/33 (24%)	0.17
Muerte	10/33 (30.3%)	2/14 (14.3%)	0.27
Mediana de seguimiento	14 meses	33 meses	

Tabla 2: Efectos adversos presentados en las pacientes que recibieron Rituximab

Síntoma	n (%)
Exantema	6 (42%)
Escalofrío	3 (21%)
Fiebre	1 (7%)
Dolor abdominal	1 (7%)

Tabla 2: Efectos adversos presentados en las pacientes que recibieron Rituximab

CAPITULO X

Bibliografía

- 1. Pui, C.H. and W.E. Evans, *Treatment of acute lymphoblastic leukemia*. N Engl J Med, 2006. 354(2): p. 166-78.
- 2. Güneş AM, Oren H, Baytan B, Bengoa SY, Evim MS, Gözmen S, Tüfekçi O, Karapınar TH, Irken G The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol.. Ann Hematol. 2014 Oct;93(10):1677-84. doi: 10.1007/s00277-014-2106-0. Epub 2014 May 27.
- 3. Tazi, I., H. Nafil, and L. Mahmal, *Monoclonal antibodies in hematological malignancies: past, present and future*. J Cancer Res Ther, 2011. 7(4): p. 399-407
- 4. Barr, P.M., *Rituximab maintenance in follicular lymphoma*. Clin Adv Hematol Oncol, 2015. 13(3): p. 158-61.
- 5. Rao A, Kelly M, Musselman M, Ramadas J, Wilson D, Grossman W, *et al*. Safety, efficacy and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias Pediat Blood Cancer 2008; 50:822-5.

- 6.. Wang J, Wiley J, Luddy R, *et al.* Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: Assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005; 146:217–221.
- 7. Zecca M, Nobili B, Ramngi U, *et al.* Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003; 101:3857–3861.
- 8. Dworzak, M.N., *et al.*, *CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy.* *Blood*, 2008. 112(10): p. 3982-8.
- 9. Barth MJ, Goldman S, Smith L, *et al.* Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with de novo intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol.* 2013;162(5):678–683
- 10. Thomas, D.A., *et al.*, *Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia.* *Cancer*, 2006. 106(7): p. 1569-80.

- 11. Chatzidionysiou K, et al Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration.; Rheumatic Diseases Portuguese Register. *Arthritis Res Ther.* 2016 Feb 16;18:50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):144.
- 12. Gómez-Almaguer D, et al High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2013 Jun;90(6):494-500. doi: 10.1111/ejh.12102. Epub 2013 Apr 2
- 13.- Hunger, S.P. and C.G. Mullighan, *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children.* *N Engl J Med*, 2015. **373**(16): p. 1541-52.
- 14Pui, C.H., L.L. Robison, and A.T. Look, *Acute lymphoblastic leukaemia.* *Lancet*, 2008. **371**(9617): p. 1030-43.
- 15.Moricke, A., et al., *Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000.* *Leukemia*, 2010. **24**(2): p. 265-84.

- 16. Jaime-Perez, J.C., et al., *Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor*. Hematology, 2018. **23**(1): p. 1-9.
- 17..Jimenez-Hernandez, E., et al., *Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 576950.
- 18. Aguilar-Hernandez, M., et al., *[Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia]*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2017. **55**(3): p. 286-291.
- 19. Martin-Trejo, J.A., et al., *Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study*. Leuk Lymphoma, 2017. **58**(4): p. 898-908.
- 20. Jaime-Pérez JC, et.al *Results of Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-middle Income Country: 10 Year Experience in Northeast Mexico*.

CAPITULO X
RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Nombre: Julia Esther Colunga Pedraza

Candidato para el Grado de Especialidad en Hematología

Tesis: DOSIS BAJAS DE RITUXIMAB EN EL PROGRAMA DE QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CD20+.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Nuevo Laredo Tamaulipas el 07 de Noviembre de 1988;

hija de Julio Colunga Pedraza y Esther Pedraza García.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2011.

Especialización en Pediatría en 2016

Actualmente residente de Hematología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde el año 2016.