

**ASOCIACIÓN ENTRE HERPES ZOSTER CUTÁNEO Y RECAÍDA O
PROGRESIÓN DEL CÁNCER.**

JAVIER ENRIQUE FAJARDO RIVERO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
PROGRAMA DE POSTGRADO
BUCARAMANGA
2012**

**ASOCIACIÓN ENTRE HERPES ZOSTER CUTÁNEO Y RECAÍDA O
PROGRESIÓN DEL CÁNCER.**

JAVIER ENRIQUE FAJARDO RIVERO

**Trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Medicina Interna**

Director:

JESÚS SOLIER INSUASTY ENRIQUEZ

Médico Oncólogo Clínico

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

PROGRAMA DE POSTGRADO

BUCARAMANGA

2012

AGRADECIMIENTOS

El autor quisiera agradecer a:

A Dios por darme sabiduría y permitirme culminar satisfactoriamente esta etapa importante de mi vida.

A mi esposa por su espera justificada y sacrificio abnegado.

A mi madre por todo su apoyo y convicción en mi proyecto de vida.

Al Dr. Jesús Solier Insuasty y grupo de auxiliares de investigación por su valiosa contribución.

A los profesores del departamento de Medicina Interna por inculcarme la integridad de pensamiento.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION.....	14
1. PREGUNTA DE INVESTIGACION	16
2. MARCO TEÓRICO	17
3. OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GENERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
4. METODOLOGÍA.....	22
4.1 DISEÑO.....	23
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	23
4.3 CRITERIOS GENERALES DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	25
4.4 DEFINICIÓN DE COHORTES	26
4.5 PROCEDIMIENTO	28
5. VARIABLES.....	29
6. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	32
6.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
7.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO VERBAL.....	35
8. RESULTADOS	36
8.1 CONSTRUCCIÓN DE LA COHORTE.....	36
8.2 DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE	38
8.3 ANÁLISIS BIVARIADO	44
8.4 PROGRESIÓN EN PACIENTES CON RESPUESTA PARCIAL	45
8.4.1 Tiempo libre de progresión en la cohorte de pacientes con respuesta parcial.	45
8.4.2 Asociaciones Crudas con el Tiempo de Progresión.	47

8.4.3 Análisis Multivariado para el Tiempo Libre de Progresión.	50
8.5 RECAIDA EN PACIENTES CON RESPUESTA COMPLETA	53
8.5.1 Tiempo libre de recaída en la cohorte de pacientes con respuesta completa	53
8.5.2 Asociaciones Crudas con el Tiempo de Recaída.	56
8.5.3 Análisis Multivariado para el tiempo libre de recaída.....	59
9. DISCUSION.....	62
10. CONCLUSIONES	67
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
ANEXOS	71

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Variación del tamaño de muestra para la cohorte de recaída con respecto al porcentaje de recaída en no expuestos	24
Tabla 2. Variación del tamaño de muestra para la cohorte de progresión con respecto al porcentaje de recaída en no expuestos	24

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Descripción de las características sociodemográficas de la cohorte, n = 1300.	39
Cuadro 2. Descripción de las características clínicas de la cohorte, n = 1300.	41
Cuadro 3. Descripción de las características sociodemográficas estratificando la cohorte de acuerdo a la respuesta al tratamiento.	42
Cuadro 4. Descripción de las características clínicas estratificando la cohorte de acuerdo a la respuesta al tratamiento.	43
Cuadro 5. Razón de tasas (HR) crudas de la asociación con la progresión en la cohorte de pacientes con respuesta parcial.	47
Cuadro 6. Razón de tasas (HR) crudas de la asociación con la progresión en la cohorte de pacientes con respuesta parcial (continuación).	48
Cuadro 7. Razón de tasas (HR) ajustadas para asociación con la progresión en la cohorte de pacientes con respuesta parcial* (n=444).	52
Cuadro 8. Razón de tasas (HR) crudas de la asociación con la recaída en la cohorte de pacientes con respuesta completa.	56
Cuadro 9. Razón de tasas (HR) crudas de la asociación con la recaída en la cohorte de pacientes con respuesta completa (continuación).	57
Cuadro 10. Razón de tasas (HR) ajustadas para las asociaciones con recaída en la cohorte de pacientes con respuesta completa*.	60

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Flujograma de la metodología del estudio de cohorte retrospectivo.....	22
Figura 2. Flujograma de los participantes en el estudio.	37
Figura 3. Flujograma de los pacientes participantes en el estudio estratificando de acuerdo al tipo de respuesta, la exposición al herpes zoster y los desenlaces de recaída y progresión junto con el número de participantes en cada estrato.	38
Figura 4. Curva de supervivencia de progresión en la cohorte de respuesta parcial y sus intervalos de confianza del 95%.	45
Figura 5. Curva de supervivencia de progresión en la cohorte de respuesta parcial de acuerdo a su exposición al HZ.	46
Figura 6. Modelo jerárquico analítico-conceptual.	51
Figura 7. Curva de supervivencia de recaída en la cohorte de respuesta completa y sus intervalos de confianza del 95%.	54
Figura 8. Curva de supervivencia de recaída en la cohorte de respuesta completa de acuerdo a su exposición al herpes zoster.	55

LISTADO DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A. INSTRUCTIVO PARA EL DILIGENCIAMIENTO DE LA ENCUESTA DE RECOLECCION DE DATOS.....	71
ANEXO B. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.....	76
ANEXO C. MEDICAMENTOS EN ONCOLOGIA	77

RESUMEN

TITULO: ASOCIACIÓN ENTRE HERPES ZOSTER CUTÁNEO Y RECAÍDA O PROGRESIÓN DEL CÁNCER.*

AUTOR: Javier Enrique Fajardo Rivero. **

PALABRAS CLAVE: Neoplasia, Herpes Zoster, progresión y recaída tumoral, respuesta parcial, respuesta completa.

DESCRIPCIÓN: **Introducción:** El Herpes Zoster (HZ) cutáneo se relaciona con inmunocompromiso y puede predecir desenlaces negativos en pacientes con cáncer. **Objetivo:** Determinar la asociación entre la aparición de HZ y posterior recaída o progresión del cáncer. **Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva en personas adultas con tumores malignos sólidos, tratadas en centros de Oncología de Bucaramanga, entre febrero de 2005 y noviembre de 2011, para determinar según el tipo de respuesta al tratamiento y exposición al HZ, los tiempos libres de progresión y recaída y estimar los riesgos dados por variables socio demográficas y clínicas. Se calculó la incidencia de HZ en la cohorte y los subgrupos según el tipo de respuesta tumoral. **Resultados:** Se incluyeron 444 pacientes en el grupo de respuesta parcial y 824 en el grupo de respuesta completa, quienes podrían desarrollar progresión o recaída, respectivamente. No hubo asociación del HZ con los 2 desenlaces de interés: HR para Progresión de 0.94 IC95% 0.61 – 1.44 y recaída de 0.85 IC95% 0.46 – 1.55. La mediana del tiempo libre de recaída fue menor en expuestos al HZ, 57.1 meses versus 87.4 meses. La incidencia acumulada de HZ fue de 6.02%, IC95% 3.6 – 6.6 en la cohorte total. **Conclusiones:** El HZ en pacientes con tumores sólidos malignos no acelera la recaída ni progresión. Se observó una tendencia a la recaída en el grupo de pacientes en respuesta completa expuestos a HZ. La incidencia de HZ corresponde a la reportada en otros estudios.

* Trabajo de grado.

** Universidad Industrial de Santander, Facultad de Medicina, Medicina Interna. Director: Jesús Solier Insuasty Enríquez

SUMMARY

Title: Association between Herpes Zoster and Relapse or Cancer Progression.*

Author: Javier Enrique Fajardo Rivero.**

Key words: Neoplasia, Herpes zoster, progression and tumoral relapse, partial response and total response.

Description: Introduction: Herpes zoster (HZ) is related with immunocompromise that allow to predict negative outcome in the patients with cancer. **Aim:** To determine the association between the appearance of HZ and relapse or cancer progression. **Materials and methods:** Retrospective cohort study in adults with malign tumors, treated in oncology centers in Bucaramanga between February 2005 and November 2011, to determine based on the type of response to the treatment and exposition to the HZ, the free times of progression and relapse and estimate the risks given by socio-demographic and clinic variables. The incidence of HZ was calculated in the cohort and subgroups based on the type of tumoral response. **Results:** Four hundred forty four patients were included in the partial response group and eight hundred twenty four in the complete response group, who may develop progression or relapse respectively. There was no association between HZ and the outcomes of interest: HZ for progression of 0.94% IC 95% 0.61- 1.44 and relapse of 0.85 IC 95% 0.46 – 1.55 free time median related with relapse was minor in patents expose to HZ, 57.1 months in compared with 87.4 months. The accumulated incidence of HZ was 6.02%, IC95% 3.6 – 6.6 in the complete cohort. **Conclusions:** HZ in patients with malign solid tumors do not accelerate neither the relapse nor the progression. A tendency in the relapse was observed in the group of patients with complete response exposed to HZ. The incidence of HZ was corresponds to the one reported in other studies.

* Graduate Thesis

** Industrial University of Santander, Faculty of Medicine, Internal Medicine. Director: Jesús Solier Insuasty Enríquez

INTRODUCCION

Según la experiencia de algunos expertos, el Herpes Zoster ha sido considerado un predictor de recaída o progresión del cáncer, sin embargo, esta asociación poco se ha ilustrado. Los estudios se han enfocado a determinar si el Zoster Cutáneo es marcador de malignidad sin resultados concluyentes. No obstante, varios estudios demuestran que luego de una hospitalización por Herpes Zoster el riesgo de desarrollar neoplasias, sobretodo de tipo hematológico es significativo durante el primer año de seguimiento y con pobre pronostico relacionado a la extensión de la enfermedad.

Aproximadamente entre el 60% y 70% de los pacientes con cáncer recaen en el curso de 5 años y el 50% de las personas con neoplasia sólida estable pueden progresar en el curso de su enfermedad, por consiguiente, es importante reconocer variables centinela para instaurar medidas terapéuticas tempranas en busca de desenlaces favorables y una buena calidad de vida.

Se han documentado incidencias de Herpes Zoster cutáneo en pacientes con cáncer menores al 2%, sin embargo, se desconoce el comportamiento de esta variable en nuestro medio, lo cierto es que se ha notado la presencia de Zoster cutáneo durante el seguimiento de pacientes que alcanzan criterios de respuesta tumoral antes de cursar con eventos adversos. Así mismo, es probable que los tiempos libres de progresión o recaída que son estimación de sobrevida en los pacientes con cáncer, sean más cortos luego de esa exposición. Por lo tanto, es pertinente el diseño de estudios enfocados a determinar el grado de asociación del Herpes Zoster cutáneo con progresión o recaída del cáncer, teniendo en cuenta otras variables que pudieran impactar en este tipo de desenlaces.

Es importante destacar que los costos derivados de una intervención al cáncer con criterios de progresión o recaída son elevados, pero, estos se podrían aminorar al someter a los pacientes a observación rigurosa e intervenciones tempranas tras detectar condiciones predictoras de eventos adversos.

Con base en lo planteado diseñamos un estudio observacional analítico para sustentar la hipótesis de la asociación entre Herpes Zoster cutáneo y progresión o recaída del cáncer y estimar los tiempos de remisión de la enfermedad junto a la incidencia del Zoster en la población con cáncer y según el tipo de respuesta relacionada al tratamiento.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACION

PRINCIPAL

¿Está el Herpes Zoster cutáneo asociado a recaída o progresión de neoplasias solidas?

SECUNDARIAS

¿Cuál es la incidencia en nuestro medio de Herpes Zoster Cutáneo en los pacientes con Neoplasias solidas que cumplen criterios de respuesta terapéutica?

¿En pacientes con cáncer, la presencia de Herpes Zoster cutáneo acorta el tiempo libre de progresión o recaída?

2. MARCO TEÓRICO

El cáncer es indiscutiblemente una enfermedad devastadora, según la OMS, en el año 2000 los tumores malignos causaron el 12% de las muertes en el mundo; 5.3 millones de hombres y 4.7 millones de mujeres presentaron tumores malignos y en conjunto, 6.2 millones murieron por esta causa; En Colombia esta entidad representa la tercera causa de muerte ¹²; Un estudio realizado en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia en Bucaramanga, Santander, durante un periodo de 3 años de seguimiento (1996 –1999), demostró un registro de 2011 casos de cáncer, dentro del cual se encontró una prevalencia mayor en mujeres (63,5%). El 81,8% de los pacientes procedieron del departamento de Santander, Bucaramanga aportó 515 casos (31,3%). La mayor frecuencia de neoplasias fue de tipo sólido. ⁹

Los datos epidemiológicos emitidos por el DANE en el año 2001 para el departamento de Santander (Colombia), mostraron 868 muertes por lesiones tumorales, siendo Bucaramanga el sitio con mayor número de casos (525), seguido por Floridablanca (162), Girón (92), y Piedecuesta (89).¹⁷

En la actualidad, la tendencia en la incidencia de Neoplasias ha ido creciendo, se estima que para el año 2020 ésta aumentará en un 50% convirtiéndose en un verdadero problema de salud pública, por lo tanto, hoy en día los entes gubernamentales reconocen el valor de las estrategias de prevención a todo nivel como punta de lanza en la optimización de recursos y disminución del impacto negativo en los próximos años.

Se han venido introduciendo nuevas modalidades en el tratamiento del cáncer con muy buenas tasas de respuesta, por consiguiente, durante el seguimiento de los

pacientes, es importante documentar tempranamente factores relacionados con reactivación o progresión de neoplasias para efectuar intervenciones oportunas.

Muchos pacientes con cáncer se ven afectados por Herpes Zoster ^{5,14}, en un estudio publicado en los Anales de Medicina Interna, el Herpes Zoster afectó el 25% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin, el 8.7% otras clases de linfomas, 1.2% leucemia aguda y 1.8% neoplasia sólida ¹⁴.

En un estudio publicado en Acta medica Colombiana la frecuencia de Herpes Zoster fue de 1.46% en pacientes con cáncer ⁵.

El Herpes Zoster cutáneo es el resultado de la reactivación endógena de la infección latente del virus neurotrópico de la Varicela Zoster, caracterizada clínicamente por lesiones vesiculares dolorosas y pruriginosas distribuidas por dermatomas ^{1,15}.

Personas de todas las edades pueden verse afectadas, sin embargo, es más frecuente en mayores de 50 años y en individuos con algún grado de inmunosupresión (SIDA, transplantados, malignidad, quimioterapia o radioterapia, enfermedades metabólicas como la Diabetes Mellitus, entre otras) ^{8,10}.

Después de un episodio de Varicela, el virus utiliza las células del sistema nervioso, principalmente las ubicadas en los ganglios dorsales de los cordones medulares en donde puede permanecer silente durante décadas y reactivarse luego de una alteración en la inmunidad celular del huésped.

Se ha establecido una asociación directa del Herpes Zoster con Cáncer al observar que esta entidad puede ser un signo temprano del deterioro inmune con implicaciones sobre el pronóstico de la enfermedad neoplásica ⁴; Por otra parte, es posible que el virus de la Varicela Zoster tenga un papel “oncogénico”, por la

activación de mecanismos inmunológicos a partir de determinantes antigénicos celulares, lo cual llevaría a la formación de cambios displásicos. Este fenómeno se ha relacionado con la generación de neoplasias tales como: Linfoma, Pseudolinfoma, Angiosarcoma y Sarcoma de Kaposi, este último relacionado con el Herpes Virus 8^{3,19}.

La reactivación del virus de la varicela y la respuesta del organismo hacia la neoplasia es dependiente de la inmunidad celular: Linfocitos T CD4 y *Natural Killer*, principalmente.

En algunos casos el Herpes Zoster precede a la neoplasia ó viceversa; su asociación con malignidad ha sido bien documentada^{4,8}. Algunos autores lo han propuesto como marcador de neoplasia oculta basándose en series de casos en los que esta patología precedió a la neoplasia^{10,15}, pese a esto, los estudios realizados no apoyan el papel definitivo del Herpes Zoster como indicador de malignidad^{2, 3,16}.

Como se destacó anteriormente, el Herpes Zoster podría tener implicaciones sobre el pronóstico de los pacientes oncológicos. En el año 2004, en la revista "British Journal of Cancer", se publicó un artículo original en el cual se encontró que los pacientes con Herpes Zoster tenían mayor propensión hacia el cáncer avanzado, presentando una mayor incidencia de metástasis y mortalidad. Este hallazgo fue más notorio en quienes desarrollaron neoplasias hematológicas¹⁶.

Pese a las conclusiones contundentes de algunos expertos acerca de la relación entre un episodio de Herpes Zoster y progresión o recaída del cáncer, aun no se ha logrado establecer consenso en este aspecto, así mismo, los hallazgos en la literatura aún son escasos y controversiales, es por eso que el objetivo principal de este trabajo es determinar la asociación entre la aparición del zoster cutáneo y posterior recaída y/o progresión del cáncer; conocer esta asociación puede alertar

al equipo médico que con intervenciones terapéuticas oportunas impactará en la reducción ostensible de los índices de complicaciones y mortalidad.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- ▣ Determinar la asociación entre la aparición de Herpes Zoster cutáneo y posterior recaída o progresión de cáncer.

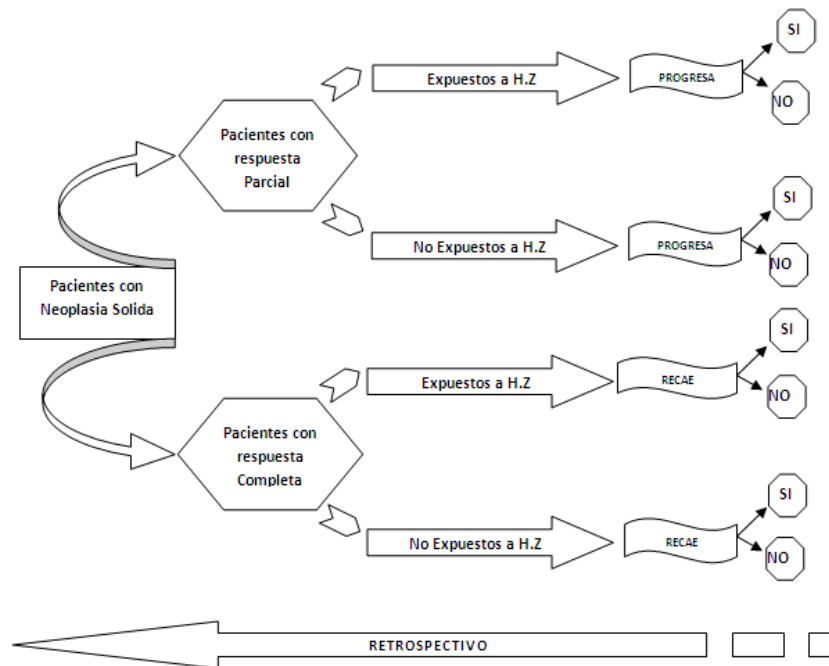
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- ▣ Estimar la incidencia de Herpes Zoster cutáneo en toda la cohorte y de acuerdo al tipo de respuesta.
- ▣ Detectar la asociación entre la aparición del Herpes Zoster cutáneo y posterior *recaída* de pacientes con Tumores Sólidos.
- ▣ Detectar la asociación entre la aparición del Herpes Zoster cutáneo y posterior *progresión* del cáncer en pacientes con Tumores Sólidos.
- ▣ Establecer el tiempo libre de progresión o de recaída del cáncer a partir de la fecha del diagnóstico del mismo.

4. METODOLOGÍA

Los pacientes que cumplieron criterios de inclusión, con un periodo mínimo de seguimiento médico de 6 meses a partir del diagnóstico histopatológico de cáncer, fueron observados retrospectivamente en busca de Herpes Zoster cutáneo como evento de exposición. Las dos cohortes de pacientes se definieron con base en el tipo de respuesta, parcial o completa. Por lo tanto, revisamos a través de muestreo no probabilístico e incluso bajo la detección de casos centinela de Herpes Zoster cutáneo, 1766 historias clínicas, de las cuales se excluyeron algunas por no cumplir criterios de inclusión o por tener algún criterio de exclusión. Finalmente se incluyeron 1300 historias clínicas de pacientes atendidos en unidades oncológicas de referencia en Bucaramanga. La fecha de corte para el reclutamiento de pacientes fue el 30 de noviembre de 2011. Ver figura 1.

Figura 1. Flujograma de la metodología del estudio de cohorte retrospectivo



4.1 DISEÑO

Estudio de cohorte retrospectiva (no concurrente).

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: Personas con cáncer tratadas en instituciones de salud de una ciudad intermedia de Colombia.

Población de Estudio: Personas adultas con diagnóstico histopatológico establecido de tumor maligno solido que recibieron tratamiento en unidades de Oncología de Bucaramanga.

Muestra: Personas adultas con diagnóstico histopatológico establecido de tumor maligno solido que recibieron tratamiento en unidades de Oncología de Bucaramanga: Centro Médico Publico: Hospital Universitario de Santander (HUS) ó Centros Médicos Privados: Oncológico Jesús Insuasty & CIA. Ltda, Fundación Oftalmológica de Santander Carlos Ardilla Lulle (FOSCAL) y SALUDCOOP - EPS) en el periodo de febrero de 2005 a Noviembre de 2011.

Calculo el tamaño de la muestra: El tamaño de la muestra se calculó en el subprograma Statcalc de Epi Info 6.04d. Se realizó el procedimiento para cada uno de los eventos del presente estudio. Primero se calculó un tamaño para la recaída teniendo en cuenta los siguientes criterios: un nivel de confianza de 95%, un poder estadístico de 80%, una frecuencia de la exposición del 2%, una frecuencia del evento en personas no expuestas de 70%, para poder detectar una asociación igual o mayor a un riesgo relativo de 1.4, dando como resultado un tamaño de la muestra de 850. Luego, se realizó el procedimiento para la progresión como evento de salida, donde con igual poder, confianza y frecuencia de exposición y una frecuencia del evento en personas no expuestas de 50%,

para poder detectar una asociación igual o mayor a un riesgo relativo de 1.9, dio como resultado un tamaño de muestra de 450.

A continuación se demuestra la variación del tamaño de muestra con respecto al porcentaje de frecuencia de recaída en no expuestos para el evento de salida RECAIDA. Se tuvo en cuenta una frecuencia del 70% estimada por la apreciación de expertos, debido a que en la literatura no se encontró un dato concreto. Tabla 1

Tabla 1. Variación del tamaño de muestra para la cohorte de recaída con respecto al porcentaje de recaída en no expuestos

Poder (%)	Confianza (%)	Frecuencia de Exposición (%)	Frecuencia de recaída en no expuestos (%)	Riesgo Relativo a detectar	N
80	95	2	70	1.4	850
80	95	2	50	1.4	2650
80	95	2	60	1.4	1650
80	95	2	40	1.4	4100
80	95	2	30	1.4	6650

Tabla 2. Variación del tamaño de muestra para la cohorte de progresión con respecto al porcentaje de recaída en no expuestos

Poder (%)	Confianza (%)	Frecuencia de Exposición (%)	Frecuencia de progresión en no expuestos (%)	Riesgo Relativo a detectar	N
80	95	2	70	1.4	850
80	95	2	60	1.6	650
80	95	2	50	1.9	450
80	95	2	40	1.9	850
80	95	2	30	1.9	1400

Posteriormente se realizó un cálculo de la muestra adicional utilizando el comando **stpover cox** de Stata 12, comando disponible recientemente por este programa, además es un comando que tiene la ventaja de ser útil específicamente cuando se ejecuta un análisis de supervivencia con regresión de Cox y cuando se quieren estimar Hazard Ratio en vez de Riesgos Relativos. Dicho cálculo se efectuó teniendo en cuenta los mismos criterios estadísticos que el cálculo en Epi Info, obteniendo los resultados presentados en el siguiente cuadro, vale la pena resaltar que todos ellos fueron menores a los obtenidos en los cálculos anteriores y también menores al tamaño de muestra finalmente obtenido:

% de recaída en la cohorte	HR a detectar	N
70	1.4	675
50	1.4	833
30	1.4	972
% de progresión en la cohorte	HR a detectar	N
70	1.9	186
60	1.9	205
50	1.9	230
30	1.9	332

4.3 CRITERIOS GENERALES DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Criterios de Inclusión: Se incluyeron pacientes con Neoplasia sólida, mayores de 18 años. Debieron haber cumplido como tiempo mínimo de seguimiento 6 meses a partir de la fecha del diagnóstico.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron pacientes con diagnóstico establecido de infección VIH - SIDA, Hepatitis, Enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal (Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal Automatizada (APD), o Continua Ambulatoria (CAPD)), trasplantados, enfermedades del colágeno e infecciones

activas al momento de presentación del Herpes Zoster cutáneo, pacientes en progresión tumoral antes del diagnóstico de Herpes Zoster.

4.4 DEFINICIÓN DE COHORTES

Cohorte de Respuesta Parcial: Pacientes en tratamiento o seguimiento de su enfermedad oncológica (neoplasia sólida) por lo menos durante 6 meses, que tuvieron regresión del tamaño de la lesión o lesiones neoplásicas medibles clínica y paraclínicamente, en un porcentaje igual o mayor a 50%, sin aparición de lesiones nuevas, o incluso, que la lesión clínicamente medible no hubiese crecido más de un 25% del tamaño establecido previamente. Esta cohorte en lo consecutivo pudo o no pudo exponerse al Herpes Zoster con la generación de progresión, como desenlace, o, mantenimiento de su respuesta.

Definición de Expuestos en la Cohorte de Respuesta Parcial: Pacientes que cumplieron los criterios definatorios de la cohorte de respuesta parcial que tuvieron diagnóstico *clínico* de Herpes Zoster (véase descripción de variable independiente principal) descrito por un médico titulado: General o Especialista.

Definición de No Expuestos, en la Cohorte de Respuesta Parcial: Pacientes que cumplieron los criterios definatorios de la cohorte de respuesta parcial que no tuvieron diagnóstico *clínico* de Herpes Zoster (véase descripción de variable independiente principal) descrito por un médico titulado: General o Especialista.

Cohorte de Respuesta Completa: Pacientes en tratamiento o seguimiento de su enfermedad oncológica (neoplasia sólida) por lo menos durante 6 meses, que tuvieron desaparición de todos los signos y síntomas del tumor primario. Esta cohorte en lo consecutivo pudo o no pudo exponerse al Herpes Zoster con la generación de recaída, como desenlace, o, mantenimiento de su respuesta.

Definición de Expuestos, en la Cohorte de Respuesta Completa: Pacientes que cumplieron los criterios definitorios de la cohorte de respuesta completa que tuvieron diagnóstico *clínico* de Herpes Zoster (véase descripción de variable independiente principal) descrito por un médico titulado: General o Especialista.

Definición de No Expuestos, en la Cohorte de Respuesta Completa: Pacientes que cumplieron los criterios definitorios de la cohorte de respuesta completa que no tuvieron diagnóstico *clínico* de Herpes Zoster (véase descripción de variable independiente principal) descrito por un médico titulado: General o Especialista.

Para la definición de expuestos a Herpes Zoster se tuvo en cuenta solo el criterio clínico, es decir, anamnesis y examen físico, debido a que, a través de este método se hace usualmente el diagnóstico.

Técnicas como: PCR en tiempo real, inmunofluorescencia directa, cultivo viral y pruebas serológicas son utilizadas de manera infrecuente en casos atípicos o dudosos.

Pacientes en los cuales no hubo claridad sobre el desenlace durante el seguimiento, por ejemplo, por pérdida, fueron contactados telefónicamente para la aclaración respectiva.

☐ Fecha Corte de reclutamiento: 30 de noviembre de 2011.

4.5 PROCEDIMIENTO

La información se obtuvo por medio de la revisión de historias clínicas o entrevista vía telefónica al paciente o familiar; se incluyeron personas tratadas en unidades de Oncología de Bucaramanga: Centro Médico Público: HUS ó Centros Médicos Privados: Oncológico Jesús Insuasty & CIA. Ltda, FOSCAL y SALUDCOOP – EPS de febrero de 2005 a noviembre de 2011; Aplicamos una encuesta para la recolección de información, previo entrenamiento de las personas encargadas, (estudiantes de medicina UIS, Residente de Medicina Interna y otros colaboradores) sobre la utilización del formato. Al respaldo de la encuesta se garantizó el instructivo para el correcto diligenciamiento del formato. Adicionalmente, se realizó supervisión del trabajo de campo y verificación semanal de los datos de la encuesta antes de ingresarlas en las bases de datos.

5. VARIABLES

Todas las variables mencionadas a continuación fueron obtenidas por medio de la encuesta aplicada a la historia clínica o en su defecto, de la entrevista telefónica del paciente o familiar.

La exposición de interés fue la aparición de Herpes Zoster cutáneo en algún momento del seguimiento, descrita por un médico titulado: General o Especialista bajo las siguientes condiciones: Erupción tipo placa eritematosa con presencia de vesículas o ampollas confluentes sobre un dermatoma, que pudo estar antecedido por “disconfort” o dolor urente remitido al área comprometida y presencia de sintomatología constitucional tal como fiebre escalofríos, astenia, adinamia entre otros. La presencia de estudios serológicos o histopatológicos no se tuvo en cuenta para la definición del diagnóstico.

Se tuvieron en cuenta los criterios del **RECIST** modificado por medio de los cuales se evalúa la respuesta al tratamiento de los tumores sólidos, parámetros ampliamente utilizados por los médicos oncólogos en el seguimiento de pacientes con cáncer.

Los desenlaces fueron:

1. Progresión del cáncer (la hicieron las personas con respuesta parcial o enfermedad estable)
2. Recaída del cáncer (la hicieron las personas con respuesta completa.)

Se definieron como, la aparición de cualquier lesión nueva durante el tratamiento, o aumento mayor o igual al 25% del tamaño de una o más lesiones después de por lo menos 4 semanas de seguimiento.

Quienes se encontraban con el cáncer controlado pudieron estar en respuesta completa, parcial, enfermedad estable o en respuesta objetiva.

- ▣ **Respuesta completa:** Desaparición de todos los signos y síntomas del tumor primario. Se mantiene durante 4 semanas.
- ▣ **Respuesta Parcial:** Regresión del 50% o más de las lesiones evaluables, sin aparición de nuevas lesiones, se mantiene mínimo durante 4 semanas
- ▣ **Enfermedad estable:** Se refiere “a la estabilidad de la enfermedad” interpretada como, aparición de lesiones nuevas o crecimiento de las lesiones mensurables menores a un 25%.
- ▣ **Respuesta Objetiva:** Hace referencia a la suma de respuestas completas más respuestas parciales.

Variable Dependiente (Evento o Resultado):

Tiempo libre de progresión. Tiempo desde el momento en el cual se alcanzó respuesta parcial o enfermedad estable hasta la aparición de progresión radiológica o progresión de la enfermedad medible por clínica o muerte (en este caso como indicador de progresión).

Tiempo libre de recaída: Tiempo desde el momento en el cual se alcanzó respuesta completa hasta la aparición de la recaída. (Confirmada idealmente por histopatología, en su defecto por imágenes, o enfermedad medible por clínica o examen físico).

Variable Independiente Principal (Exposición):

Presencia de zoster cutáneo: Erupción tipo placa eritematosa con presencia de vesículas o ampollas confluentes sobre un dermatoma, que pudo estar antecedido por “disconfort” o dolor urente remitido al área comprometida y presencia de sintomatología constitucional tal como fiebre escalofríos, astenia, adinamia entre otros.

Otras Variables Independientes y de confusión:

Variables socio-demográficas:

- ▣ Nombre: Nombres y apellidos completos registrados en la Historia Clínica.
- ▣ Edad: Años de vida cumplidos al momento de diagnóstico del cáncer.
- ▣ Género: Masculino o femenino.
- ▣ Seguridad social: Régimen de seguridad al que pertenece el paciente. A saber: contributivo, subsidiado, vinculado, particular, otros.
- ▣ Escolaridad: Máxima escolaridad alcanzada por cada paciente, a saber: analfabeta, primaria, secundaria, universitaria.

Variables clínicas relacionadas con el tratamiento:

- ▣ Tratamiento activo con quimioterapia: Quimioterapia activa con fármacos de tipo citotóxico u hormonal o biológico.
- ▣ Tratamiento activo con radioterapia: Radioterapia activa.
- ▣ Tratamiento activo con esteroides: Esquema de corticoterapia activo.

Variables clínicas relacionadas con la enfermedad:

- ▣ Tipo de cáncer: Variedad de cáncer por órgano afectado, se asignó un número a cada tipo de cáncer a tener en cuenta.
- ▣ Tipo de herpes zoster cutáneo: Patrón de presentación de la enfermedad: monodermatoma o polidermatoma
- ▣ Co-morbilidades: Presencia de comorbilidades generales al momento de los desenlaces de interés (progresión o recaída); a saber, enfermedades de orden metabólico, tóxico, infecciones crónicas no activas, cardiopulmonares, degenerativas, otras

6. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Se realizó entrenamiento de los encuestadores para la aplicación del formato de recolección de información. Adicionalmente, se realizó supervisión del trabajo de campo y verificación semanal de los datos de la encuesta antes de ser ingresadas a las bases de datos.

Fueron construidas, por separado a partir de los formularios originales, dos bases de datos en Epi Info 6.04d. Utilizando el subprograma CHECK de 6.04d con el fin de restringir la captura de los datos y así disminuir los errores en la digitación de las bases de datos. Se realizó una validación de las mismas para corregir los errores, esta última a través del subprograma VALIDATE de Epi Info 6.04d.

Luego de corregida la base de datos fue exportada para realizar el análisis de la información en el programa Stata 11.

6.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró un flujograma de los participantes en el estudio. Se realizó un análisis descriptivo de las características de la población de la cohorte. Las variables en escala de medición cualitativa fueron descritas como porcentajes junto con sus intervalos de confianza del 95%, las variables continuas se describieron con medidas de tendencia central y de dispersión según sus características; Las continuas con distribución normal se resumieron con promedio y desviación estándar y las que no presentaron normalidad, con la mediana y el rango intercuartil.

Para el análisis bivariado, el tiempo de libre de progresión o recaída fue descrito con mediana y rango intercuartil, calculando la incidencia acumulada y la tasa de

progresión o recaída con sus respectivos intervalos de confianza del 95% para la cohorte y tasas específicas para expuestos a zoster o no. Posteriormente, fue estimada la función de supervivencia (libre de progresión o recaída) de toda la cohorte, mediante el método de Kaplan–Meier (KM) y la función de supervivencia estratificando la cohorte según la exposición a Zoster. Se consideró la supervivencia hasta cuando las personas presentaron recaída o progresión, hasta que se censuraron por finalización del seguimiento o por pérdida de información. Las curvas de supervivencia fueron comparadas por medio de las pruebas de log-rank. Se consideraron potenciales variables confusoras aquellas que mostraron asociación estadística con valores de $p < 0.25$ en el análisis bivariado.

Se calcularon Hazard Ratio (HR), su IC 95% y su nivel de significancia, por medio de la regresión de Cox. El análisis multivariado se realizó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con el fin de plantear un modelo que permitiera cuantificar el peso real que tuvo la exposición a zoster en la incidencia de la progresión o recaída y determinar un Hazard Ratio (HR) ajustado. Se estimó la razón Hazard (HR) de las personas incluidas, teniendo en cuenta las variables que presentaron asociación estadística con la progresión o recaída con valores de $p < 0.25$ o que cambiaron el estimado del efecto del zoster sobre la progresión o recaída en más del 10%.

Una vez fue encontrado el modelo que mejor ajustó el efecto de la presencia del Herpes Zoster en el posterior desarrollo de progresión o recaída, se hizo la evaluación de los supuestos del modelo. El cumplimiento del supuesto de proporcionalidad del riesgo fue evaluado por medio de pruebas gráficas y estadísticas. Los distintos modelos resultantes fueron comparados por medio de la prueba de máxima probabilidad (LRT) llegando a un modelo final.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue observacional por lo que no implicó riesgo inherente a la intervención en los individuos incluidos. Según la Resolución 008430/93 del Ministerio de Salud se clasificó como un estudio sin riesgo que propendió por el respeto a la dignidad humana, protección de los derechos y bienestar de los participantes.

Se tuvieron en cuenta también las guías de BPC y los principios éticos originados por la declaración de Helsinki.

Se solicitó autorización a las instituciones participantes en el estudio para la recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes incluidos.

Para la ejecución del protocolo de investigación contamos con la autorización por escrito de los comités de ética y calidad tanto de los centros médicos privados como del centro médico Público incluido en el estudio.

Mantuvimos la confidencialidad en la identidad y demás datos revisados de las historias clínicas, e incluso, la información adquirida vía telefónica, por lo que fue necesaria la aplicación del esquema de consentimiento informado, presentado a continuación:

7.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO VERBAL

(Recolección de datos adicionales vía telefónica)

Buen día,

Le habla: _____,
Investigador encargado.

El departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander, por medio de su programa de postgrado, está haciendo un estudio sobre la asociación del Herpes Zoster Cutáneo comúnmente conocido como “culebrilla”, con la progresión y/o recaída del Cáncer.

Usted ha sido seleccionado (a) para participar de este estudio por lo que se tomarán ciertos datos de su historia clínica, Es necesario que responda algunas preguntas SOLO si considera participar del estudio. Se deja claro que la información que usted suministrará se mantendrá bajo confidencialidad incluso tras la publicación de los resultados.

“Si hubo aceptación, se preguntaron los ítems del instrumento de recolección de datos que estuvieran pendientes”

Se marcó en el instrumento una casilla, si hubo necesidad de consentimiento informado verbal.

8. RESULTADOS

8.1 CONSTRUCCIÓN DE LA COHORTE

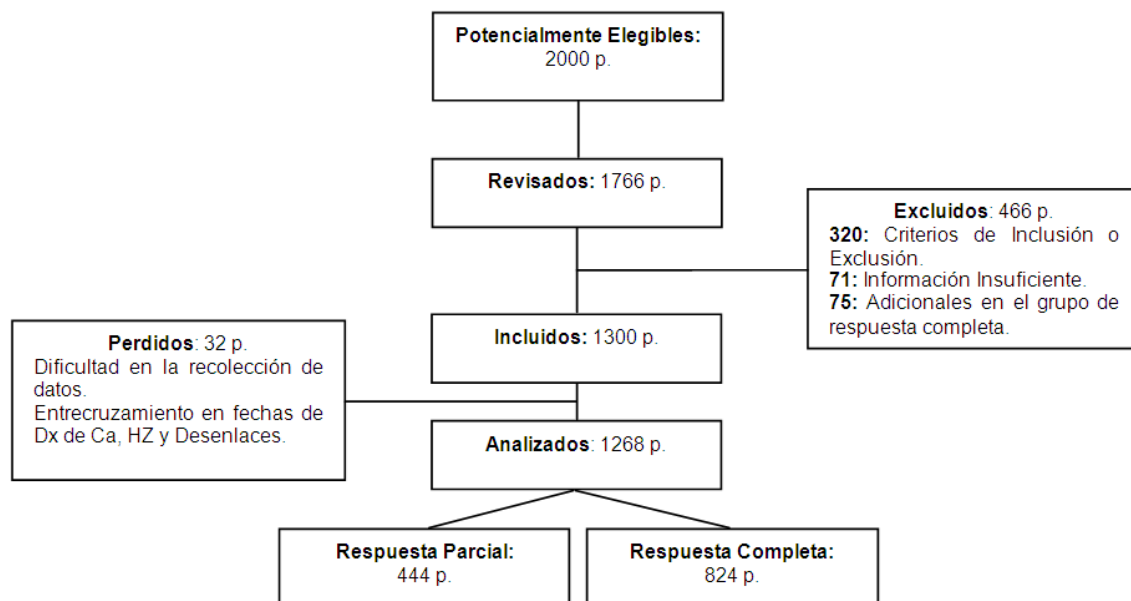
Durante el periodo de febrero de 2005 a noviembre de 2011, estuvieron en seguimiento y tratamiento para neoplasias sólidas, en los respectivos centros seleccionados para el estudio cerca de 2000 pacientes. Se revisaron 1766 historias clínicas por muestreo no probabilístico. Algunas historias clínicas fueron elegidas por la detección de casos centinela de Zoster cutáneo en pacientes atendidos por médicos oncólogos adjuntos a los programas de seguimiento.

De los 1766 pacientes se excluyeron 466: 320 debido al no cumplimiento de criterios de inclusión o exclusión; 71 pacientes no contaban con información suficiente en su historia clínica y 75 pacientes fueron incluidos en el grupo de respuesta completa cuando ya se había alcanzado el tamaño de muestra predicho, equivalente a 850 pacientes.

De los 1300 pacientes que sustentaban el tamaño de muestra calculado, se perdieron 32 pacientes por errores en la recolección de datos.

Finalmente, para el análisis multivariado de la asociación entre el Herpes Zoster (HZ) cutáneo y los desenlaces, se tuvieron en cuenta 1268 pacientes: 444 para el grupo de respuesta parcial y 824 para el grupo de respuesta completa. Ver figura 2.

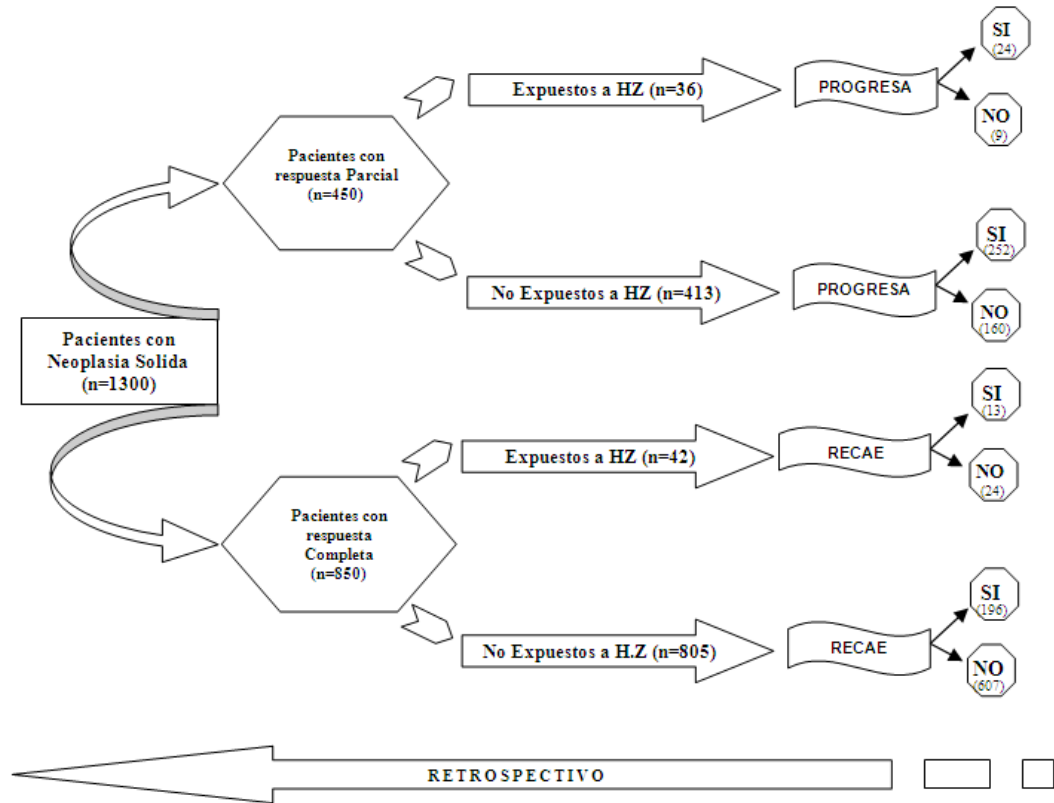
Figura 2. Flujograma de los participantes en el estudio.



Ca: Cáncer; Dx: diagnóstico; H.Z: Herpes Zoster; p: pacientes.

En la figura 3. Se observa el flujograma de los pacientes participantes en el estudio estratificando de acuerdo al tipo de respuesta, la exposición al HZ y los desenlaces de recaída y progresión junto con el número de participantes en cada estrato. Nótese la conformación de dos subcohortes según el tipo de respuesta al tratamiento a partir de la gran cohorte de pacientes con neoplasia sólida. Esto se hizo con el fin de determinar el grado de asociación de la exposición con dos desenlaces por separado, teniendo en cuenta que los pacientes en respuesta parcial progresan y los pacientes con respuesta completa recaen. En el grupo de los pacientes con respuesta parcial no se pudo determinar la presencia de exposición en uno de los participantes y en el grupo de respuesta parcial ocurrió lo mismo con 3 participantes; Finalmente, se indica el número neto de pacientes que desarrollaron el desenlace de interés.

Figura 3. Flujograma de los pacientes participantes en el estudio estratificando de acuerdo al tipo de respuesta, la exposición al herpes zoster y los desenlaces de recaída y progresión junto con el número de participantes en cada estrato.



n = número de pacientes

8.2 DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE

En el cuadro 1 se observa la descripción de las características sociodemográficas y en el cuadro 2 la descripción de algunas características clínicas de todos los participantes de la cohorte. En el cuadro 3 y 4 se presentan los resultados de la descripción de las características sociodemográficas y clínicas estratificando la cohorte entre aquellos participantes con respuesta completa y aquellos con respuesta parcial.

El género más frecuente en la cohorte de 1300 participantes fue el femenino con 906 pacientes equivalente a un 69,7%.

El 64% de todos los pacientes, es decir, 840, pertenecían al régimen de seguridad contributivo. Solo 95 pacientes (7,3%) no tenían datos disponibles en su historia clínica acerca de su seguridad social o tenían otro tipo o modalidad de afiliación al régimen de seguridad en salud.

1232 (94,8%) pacientes, habían tenido estudios no formales, técnicos, entre otros. Con respecto a las entidades prestadoras de salud de las cuales fueron captados los pacientes se documentó que las Entidades Privadas proporcionaron el mayor número de pacientes: 947 (72,9%). Ver cuadro 1.

Cuadro 1. Descripción de las características sociodemográficas de la cohorte, n = 1300.

Variable	N	%
Genero		
Femenino	906	69.7
Masculino	394	30.3
Seguridad Social		
Contributivo	840	64.7
Subsidiado	273	21.0
Vinculado	46	3.5
Particular	45	3.5
Otro	95	7.3
Escolaridad		
Ninguna	-	-
Primaria	1	0.1
Secundaria	12	0.9
Universitaria	54	4.2
Otro	1,232	94.8
Institución		
Pública	352	27.1
Privada	947	72.9
Edad (años)*	54	18 – 97

* Mediana, Valor mínimo - máximo.

En el cuadro 2 se observa la descripción de las características clínicas de la cohorte de 1300 pacientes.

Se tuvieron en cuenta 36 tipos de cáncer los cuales se reunieron en 6 grupos según la localización del tumor e interés clínico. El tipo de tumor más frecuente fue el de mama con un número de 467 casos equivalente al 35,9%. Se observó una

baja frecuencia de Sarcomas en la cohorte, con un número de 28 casos, equivalente al 2,1%. En el grupo de otros tipos de tumores se incluyeron aquellos con más baja frecuencia y pobre correlación con los objetivos del estudio. La sumatoria de casos de los diferentes tipos de tumor en este grupo fue de 231, correspondiente al 17,8%.

El tipo de tratamiento más frecuente fue la quimioterapia, encontrándose 794 pacientes en toda la cohorte, representado el 61,1 %: 257 con citotóxicos, 245 con tratamiento hormonal y 45 con biológicos, equivalente en la cohorte al 19,8%, 18,9% y 3,5% respectivamente. Se destaca que la presencia de un tipo de tratamiento en un paciente no excluyó otro esquema terapéutico en el mismo, a saber, variedad de quimioterapia, radioterapia o corticoterapia (bien como parte del régimen de quimioterapia, premedicación o manejo paliativo).

Con respecto a las comorbilidades encontradas, la mayor frecuencia la dieron las de tipo cardiopulmonar con 339 casos (26,1%), en la cual se encontraron: la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Asma, Insuficiencia cardíaca y la enfermedad coronaria, principalmente. Las comorbilidades metabólicas como obesidad, dislipidemia y Diabetes Mellitus ocuparon el segundo lugar en frecuencia con 190 casos equivalente al 14,6%. 173 casos (13,3%), fueron asignados al grupo de otras comorbilidades en donde se encontraron casos de Epilepsia, Insuficiencia venosa, Trombosis venosa profunda, migraña, entre otras.

Cuadro 2. Descripción de las características clínicas de la cohorte, n = 1300.

Variable	N	%
Tipo de Cáncer		
Mama	467	35.9
Gastrointestinal	43	3.3
Respiratorio y/o tórax	270	20.8
Genitourinario	261	20.1
Sarcomas	28	2.1
Otros	231	17.8
Tratamiento Quimioterapia		
No	794	61.1
Si	506	38.9
Tratamiento Citotóxico		
No	1,043	80.2
Si	257	19.8
Tratamiento Hormonal		
No	1,055	81.1
Si	245	18.9
Tratamiento Biológico		
No	1,255	96.5
Si	45	3.5
Tratamiento con Radioterapia		
No	1,220	93.9
Si	80	6.1
Tratamiento con Esteroides		
No	1,121	86.2
Si	179	13.8
Comorbilidad Metabólica		
No	1,110	85.4
Si	190	14.6
Comorbilidad Tóxica		
No	1,275	98.1
Si	25	1.9
Comorbilidad Cardiopulmonar		
No	961	73.9
Si	339	26.1
Comorbilidad Degenerativa		
No	1,214	93.4
Si	86	6.6
Otras Comorbilidades		
No	1,127	86.7
Si	173	13.3

En el cuadro 3 se presenta la descripción de las características socio demográficas de la cohorte estratificada según el tipo de respuesta al tratamiento. Se mantuvo la tendencia en frecuencia de las diferentes variables sociodemográficas presentadas para la cohorte de 1300 pacientes. Predominó el

género femenino en las dos subcohortes con un mayor porcentaje en el grupo de respuesta completa 74,9% versus 59,8%. La mediana de edad para las dos subcohortes fue cercana: 56,5 años para el grupo de respuesta parcial y 53 años para el de respuesta completa.

Cuadro 3. Descripción de las características sociodemográficas estratificando la cohorte de acuerdo a la respuesta al tratamiento.

Variable	Respuesta Parcial n = 450		Respuesta Completa n = 850	
	N	%	N	%
Genero				
Femenino	269	59.8	637	74.9
Masculino	181	40.2	213	25.1
Seguridad Social				
Contributivo	272	60.4	568	66.9
Subsidiado	112	24.9	161	19.0
Vinculado	20	4.5	26	3.1
Particular	14	3.1	31	3.6
Otro	32	7.1	63	7.4
Escolaridad				
Ninguna	-	-	-	-
Primaria	-	-	1	0.1
Secundaria	4	0.9	8	1.0
Universitaria	13	2.9	41	4.8
Otro	433	96.2	799	94.1
Institución				
Pública	144	32.0	208	24.5
Privada	306	68.0	641	75.5
Edad (años)*	56.5	18 - 90	53	18 - 97

* Mediana, Valor mínimo - máximo.

En el cuadro 4 se presenta la descripción de las características clínicas estratificando la cohorte de acuerdo a la respuesta al tratamiento.

Sabiendo que el cáncer de mama fue el más frecuente en la cohorte de 1300 pacientes, notamos que en el grupo de respuesta completa hubo un mayor porcentaje de pacientes (43,5%) comparando la frecuencia con el grupo de respuesta parcial (21,5%); lo cual indica que se mantuvo este tipo de tumor como el más frecuente en esta subcohorte, no obstante, para el grupo de respuesta

parcial no ocurrió lo mismo puesto que los tipos de cáncer incluidos en el grupo gastrointestinal fueron los más frecuentes con 130 casos equivalentes al 28,9%. El tratamiento con citotóxicos fue el más frecuente en las dos subcohortes con un porcentaje mayor en el grupo de respuesta parcial, 43,6% versus 36,5%.

Se mantuvo la tendencia acerca de las comorbilidades cardiopulmonares como las más frecuentes, demostrada en la cohorte de 1300 pacientes; en este caso se observan en el grupo de respuesta parcial 106 casos y 233 en el de respuesta completa.

Cuadro 4. Descripción de las características clínicas estratificando la cohorte de acuerdo a la respuesta al tratamiento.

Variable	Respuesta Parcial n = 450		Respuesta Completa n = 850	
	N	%	N	%
Tipo de Cáncer				
Mama	97	21.5	370	43.5
Respiratorio y/o tórax	34	7.6	9	1.1
Gastrointestinal	130	28.9	140	16.5
Genitourinario	89	19.7	172	20.2
Sarcomas	7	1.6	21	2.5
Otros	93	20.7	138	16.2
Tratamiento Quimioterapia				
No	254	56.4	540	63.5
Si	196	43.6	310	36.5
Tratamiento Citotóxico				
No	308	68.4	735	86.5
Si	142	31.6	115	13.5
Tratamiento Hormonal				
No	403	89.6	652	76.7
Si	47	10.4	198	23.3
Tratamiento Biológico				
No	423	94.0	832	97.9
Si	27	6.0	18	2.1
Tratamiento con Radioterapia				
No	403	89.6	817	96.1
Si	47	10.4	33	3.9
Tratamiento con Esteroides				
No	351	78.0	770	90.6
Si	99	22.0	80	9.4
Comorbilidad Metabólica				
No	411	91.3	699	82.2
Si	39	8.7	151	17.8

Comorbilidad Tóxica				
No	433	96.2	842	99.1
Si	17	3.8	8	0.9
Comorbilidad Infecciosa Crónica				
No	449	99.8	849	99.9
Si	1	0.2	1	0.1
Comorbilidad Cardiopulmonar				
No	344	76.4	617	72.6
Si	106	23.6	233	27.4
Comorbilidad Degenerativa				
No	430	95.4	784	92.2
Si	20	4.4	66	7.8
Otras Comorbilidades				
No	392	87.1	735	86.5
Si	58	12.9	115	13.5

8.3 ANÁLISIS BIVARIADO

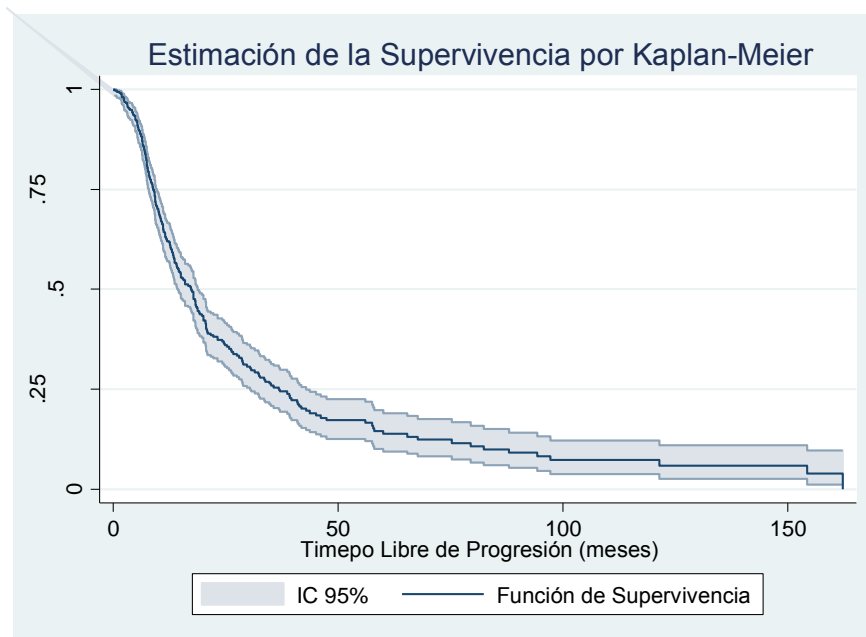
La incidencia acumulada de infección por HZ en toda la cohorte fue de 6.02% (IC95% 4.8 - 7.5). Dentro del grupo de pacientes con respuesta completa la incidencia acumulada de infección por HZ fue de 5.0% (IC95% 3.6 - 6.6), mientras que en el grupo de respuesta parcial fue de 8.01% (IC95% 5.7 - 10.9).

Teniendo en cuenta que fueron dos los desenlaces (progresión y recaída) y que debido a esto la cohorte fue subdividida en dos cohortes, una conformada por aquellas personas que iniciaron en respuesta parcial en la cual fue evaluada la ocurrencia de la progresión de la enfermedad y la otra conformada por aquellas personas que iniciaron en respuesta completa y en quienes se determinó la presencia o no de recaída de la enfermedad. De acuerdo a lo anterior, el análisis de supervivencia y de la asociación de la infección de HZ con ambos desenlaces será presentado por separado de acuerdo al subgrupo estudiado.

8.4 PROGRESIÓN EN PACIENTES CON RESPUESTA PARCIAL

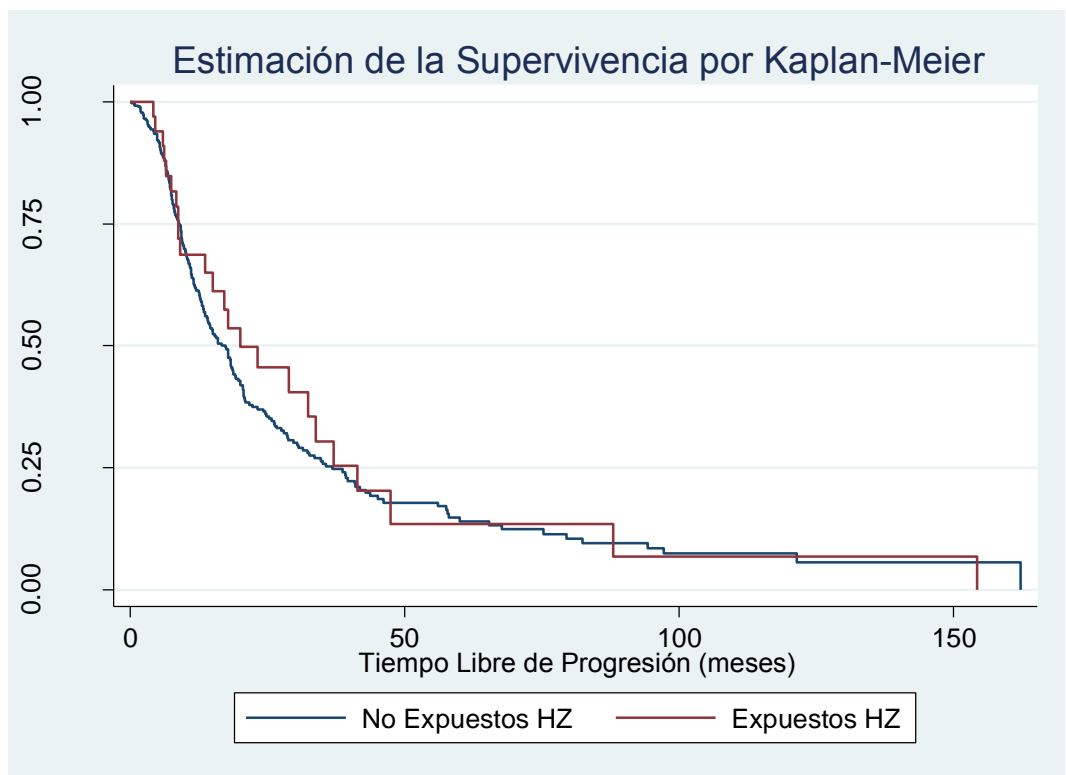
8.4.1 Tiempo libre de progresión en la cohorte de pacientes con respuesta parcial: El tiempo total libre de progresión, es decir, la sumatoria total de todos los tiempos libre de progresión de cada uno de los pacientes, en los pacientes que iniciaron en respuesta parcial fue de 8244.5 meses, en donde el menor aporte fue de 0.2 meses y el mayor de 162.2 meses; la mediana del tiempo libre de progresión en pacientes con respuesta parcial fue de 11.1 meses con rango intercuartil de 12.2 meses (19.5 – 7.3). Entre los pacientes con respuesta parcial se presentaron 278 desenlaces de progresión, para una incidencia acumulada de 62.1% (IC95% 57.4 – 66.6). La tasa de incidencia (densidad de incidencia) de progresión fue de 3.4 por cada 100 meses-persona libre progresión (IC95% 2.9 – 3.8). En la Figura 4 se puede observar la curva de supervivencia para progresión y sus intervalos de confianza del 95%, y en la Figura 5 estratificando por la exposición o no a la infección por HZ.

Figura 4. Curva de supervivencia de progresión en la cohorte de respuesta parcial y sus intervalos de confianza del 95%.



En los pacientes con respuesta parcial la mediana estimada del tiempo de supervivencia (libre de progresión) de acuerdo al método de Kaplan Meier fue de 17.3 meses, rango intercuartil de 26.8 (35.6 - 8.8). Y al realizar este mismo análisis de acuerdo a la exposición al HZ obtenemos los siguientes resultados: Para los pacientes no expuestos al HZ obtenemos una mediana estimada del tiempo de supervivencia de acuerdo al método de Kaplan Meier de 17.3 meses, rango intercuartil de 28 (36.8 - 8.8) y para los expuestos al HZ la mediana estimada del tiempo de supervivencia fue de 20 meses, rango intercuartil de 28.5 (37.1 - 8.6).

Figura 5. Curva de supervivencia de progresión en la cohorte de respuesta parcial de acuerdo a su exposición al HZ.



Al comparar las curvas de supervivencia (tiempo libre de progresión) entre los pacientes expuestos y no expuestos al HZ que se encontraban en respuesta parcial por medio del *Log-rank test*, $p= 0.6232$, prueba estadística que evalúa la igualdad de las funciones de supervivencia en general a través de los dos grupos,

confirmamos lo observado en la Figura 4, concluyendo que no existen diferencias estadísticas en la supervivencia entre los grupos expuestos o no al HZ.

8.4.2 Asociaciones Crudas con el Tiempo de Progresión: A continuación se presentan las Razones de tasas de incidencia (o también llamados Hazard Ratio, HR) para la ocurrencia de progresión en los pacientes de la cohorte de respuesta parcial, sus intervalos de confianza del 95% y sus valores de significancia para las características socio-demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento y la atención en salud.

Cuadro 5. Razón de tasas (HR) crudas de la asociación con la progresión en la cohorte de pacientes con respuesta parcial.

Variable	HR	IC 95%	P
Edad (por aumento en cada año)	0.99	0.99 – 1.01	0.811
Infección por HZ			0.624
No	1.0		
Si	0.90	0.59 – 1.37	
Sexo			0.324
Femenino	1.0		
Masculino	1.13	0.89 – 1.44	
Seguridad Social			<0.001
Contributivo	1.0		
Subsidiado	1.62	1.22 – 2.15	
Vinculado	2.34	1.43 – 3.83	
Particular u otra	0.85	0.57 – 1.27	
Escolaridad			0.693
Otro	1.0		
Secundaria	0.66	0.21 – 2.05	
Universitaria	0.84	0.39 – 1.77	
Institución de Salud			<0.001
Publica	1.0		
Privada	0.59	0.46 – 0.76	
Tipo de Cáncer			<0.017
Mama	1.0		
Respiratorio y/o tórax	1.76	1.07 – 2.93	
Gastrointestinal	1.61	1.13 – 2.30	
Genitourinario	1.20	0.83 – 1.76	
Sarcomas	2.99	1.35 – 6.60	
Otros	1.50	1.04 – 2.17	
Tratamiento Citotóxico			0.929
No	1.0		
Si	0.99	0.76 – 1.29	
Tratamiento Hormonal			<0.001

No	1.0		
Si	0.44	0.29 – 0.67	
Tratamiento Biológica			0.200
No	1.0		
Si	0.69	0.40 – 1.21	
Tratamiento con Radioterapia			<0.002
No	1.0		
Si	1.82	1.25 – 2.64	
Tratamiento con Esteroides			0.381
No	1.0		
Si	0.88	0.65 – 1.18	

Cuadro 6. Razón de tasas (HR) crudas de la asociación con la progresión en la cohorte de pacientes con respuesta parcial (continuación).

Variable	HR	IC 95%	P
Comorbilidad Metabólica			0.013
No	1.0		
Si	0.57	0.36 – 0.89	
Comorbilidad Tóxica			0.609
No	1.0		
Si	1.18	0.63 – 2.22	
Comorbilidad Cardiopulmonar			0.055
No	1.0		
Si	0.76	0.57 – 1.01	
Comorbilidad Degenerativa			0.015
No	1.0		
Si	0.48	0.27 – 0.87	
Otras Comorbilidades			0.417
No	1.0		
Si	0.86	0.60 – 1-23	

En los cuadros 5 y 6 se presenta la razón de tasas crudas de la asociación con progresión en pacientes con respuesta parcial.

No se encontró asociación estadísticamente significativa con el aumento de edad y progresión; lo mismo ocurrió para las variables: género y exposición al HZ. Se concluye que el hecho de exponerse a HZ no protege o favorece la progresión del cáncer. Aunque el HR de esta variable es de 0,9 su intervalo de confianza (0,59 – 1,37) atraviesa el valor de 1, lo cual descarta algún grado de asociación estadísticamente significativa.

La variable seguridad social demostró asociación con progresión: Pertenecer al régimen subsidiado aumenta 1,62 veces la velocidad de progresión con respecto a los pacientes afiliados al régimen contributivo. IC 1,22 – 2,15. Mayor fue el riesgo demostrado por los pacientes del régimen subsidiado en donde este se aumentó a 2,34 veces con respecto a los del régimen contributivo. IC 1,43 – 3,83.

Para la variable institución se encontró que, estar en seguimiento y tratamiento en las instituciones privadas, ofrece un efecto protector para la progresión del cáncer en un 41% (HR 0,59, IC 0,46 – 0,76), con respecto a los pacientes de la Institución pública.

Hubo asociación con progresión en las diferentes categorías de tipo de cáncer con respecto a los pacientes del grupo de Cáncer de mama, con excepción de las neoplasias incluidas en el grupo de genitourinario. El mayor riesgo lo proporcionó el grupo de Sarcomas con un HR de 2,99 IC1.35 – 6.60, seguidos por los del grupo de Respiratorio y/o Tórax y “Otros” con HR de 1,76 y 1,50 respectivamente, e intervalos de confianza adecuados.

El amplio intervalo de confianza en el grupo de Sarcomas está relacionado con el escaso tamaño de muestra en esta categoría.

Con respecto al tipo de Quimioterapia, solo el tratamiento hormonal demostró asociación estadísticamente significativa con progresión. Los pacientes con esta modalidad terapéutica tuvieron 56% menos riesgo de desarrollar progresión con respecto a los que no la recibieron. HR 0,44, IC 0,29 – 0,67

La radioterapia aumento el riesgo de progresión 1,82 veces con respecto a los que no recibieron este tipo de tratamiento.

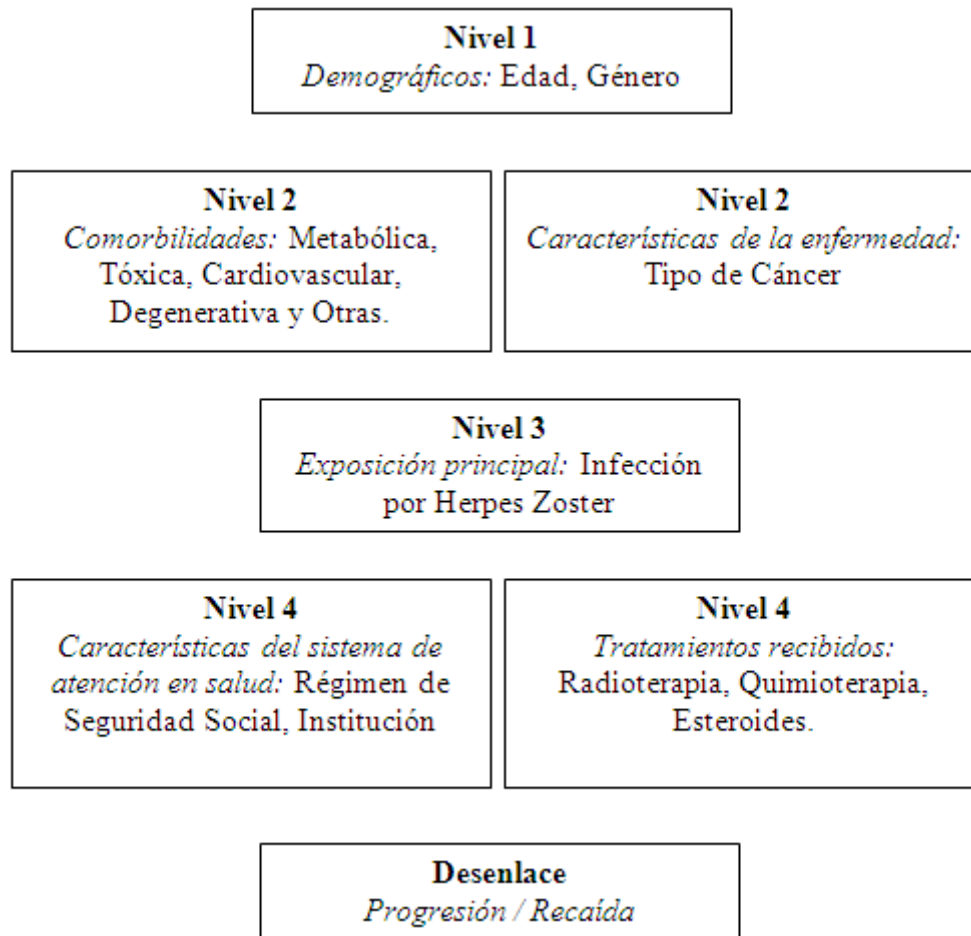
Las comorbilidades Metabólicas y Degenerativas ofrecieron un efecto protector en la velocidad de progresión por HR de 0,57 IC 0,36 – 0,89 y HR de 0,48 IC 0,27 – 0,87 respectivamente.

8.4.3 Análisis Multivariado para el Tiempo Libre de Progresión: Fue usada la Regresión de Cox para determinar la asociación entre la exposición principal (infección por HZ) y los desenlaces (recaída y progresión). Por lo tanto el modelo se realizó en torno a esta variable. El modelaje para obtener asociaciones ajustadas tomó en cuenta un modelo jerárquico conceptual que especifica los determinantes distales, intermedios y proximales, modelo que consistía en 4 niveles, Figura 6. Al inicial, el primer nivel, el nivel más distal, incluyó las variables de edad y género; en un segundo nivel fueron incluidas variables relacionadas con las características de la enfermedad y comorbilidades; en un tercer nivel estaba la exposición principal del estudio, la infección por HZ; en el cuarto nivel y más proximal están las características relacionadas con el tipo de afiliación al sistema de salud, la institución de salud y con el tratamiento recibido para cáncer. Las variables fueron incluidas dentro del modelo de un nivel a la vez, de acuerdo a estos 4 niveles, y seleccionadas usando la estrategia “hacia atrás” (backward selection). Si el nivel de significancia estaba por debajo de 0.20 o si modificaban en más de un 10% el estimado del efecto de la asociación por infección de HZ o si estaban independientemente asociadas al desenlace eran mantenidas en el modelo para poder obtener estimados de HR ajustados, siguiendo las recomendaciones de modelaje de Greenland¹ y Victora². Una vez la variable era incluida en un nivel no salía más.

¹ Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health.* 1989 Mar; 79(3):340–349.

² Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *International Journal of Epidemiology.* 1997 Feb 1; 26(1):224–227.

Figura 6. Modelo jerárquico analítico-conceptual.



El modelo final de Cox se presenta en el Cuadro 7, donde se muestran los resultados de la prueba de Grambsch y Therneau (basada en los residuales de Schoenfeld) tanto global del modelo como individual para cada una de las variables, indicando que no ha sido violentada la premisa de proporcionalidad de las tasas. Adicionalmente, se realizó la evaluación de las premisas del modelo de Regresión de Cox y la bondad de ajuste para el modelo final, y en donde tanto las pruebas gráficas como estadísticas indican que el modelo final no violó las premisas y tiene un adecuado ajuste de los datos.

Cuadro 7. Razón de tasas (HR) ajustadas para asociación con la progresión en la cohorte de pacientes con respuesta parcial* (n=444).

Variable	HR (IC 95%)	Valor de p [†]	PRP
Infeción por HZ		0.567	
No	1.0		
Si	0.94 (0.61 – 1.44)		0.351
Tipo de Cáncer		0.077	
Mama	1.0		
Respiratorio y/o tórax	1.66 (0.96 – 2.88)		0.583
Gastrointestinal	1.33 (0.85 – 2.07)		0.560
Genitourinario	1.04 (0.68 – 1.58)		0.727
Sarcomas	3.01 (1.29 – 7.01)		0.912
Otros	1.18 (0.76 – 1.84)		0.547
Seguridad Social		<0.001	
Contributivo	1.0		
Subsidiado	1.54 (1.14 – 2.09)		0.622
Vinculado	2.23 (1.34 – 3.73)		0.751
Particular u otra	0.78 (0.52 – 1.17)		0.817
Tratamiento Hormonal		0.037	
No	1.0		
Si	0.59 (0.36 – 0.97)		0.863
Tratamiento con Radioterapia		0.005	
No	1.0		
Si	1.74 (1.18 – 2.56)		0.622
Numero de Comorbilidades		0.027	
Aumento por cada Comorbilidad	0.83 (0.71 – 0.98)		0.807
Prueba global de riesgos proporcionales			0.997

* Ajustados adicionalmente por edad y género.

† Test de Wald (significancia de la variable en el modelo).

PRP = Prueba de riesgos proporcionales.

En el cuadro 7 se presenta la razón de tasas (HR) ajustadas para asociación con la progresión en la cohorte de pacientes con respuesta parcial.

La presencia de HZ se mantiene sin significancia estadística para la asociación con progresión.

La variable tipo de cáncer en el multivariado no demostró un valor de p estadísticamente significativo, sin embargo, al revisar las categorías de esta variable, solo los Sarcomas aumentan 3,01 veces el riesgo de progresión con respecto al grupo de cáncer de mama. Se destaca nuevamente la amplitud del

intervalo de confianza en relación al escaso tamaño de muestra en esta categoría. La inconsistencia de la significancia estadística de la variable tipo de cáncer con su estrato Sarcomas que sí demuestra significancia a favor de la progresión, está sustentada en el hecho de que el escaso número de pacientes en el grupo de Sarcomas no denota representatividad con respecto a los demás estratos, manteniendo la p sobre 0,05.

Con respecto al régimen Contributivo, los pacientes afiliados al Régimen Subsidiado y Vinculados aumentaron el riesgo de progresión en 1,54 y 2,23 veces, respectivamente.

En el multivariado se mantuvo el efecto protector del tratamiento hormonal sobre la progresión del cáncer, en este caso del 41% con respecto a los que no recibieron esta modalidad terapéutica.

La radioterapia continuó demostrando asociación con progresión ahora en 1,74 veces con respecto los que no la recibieron.

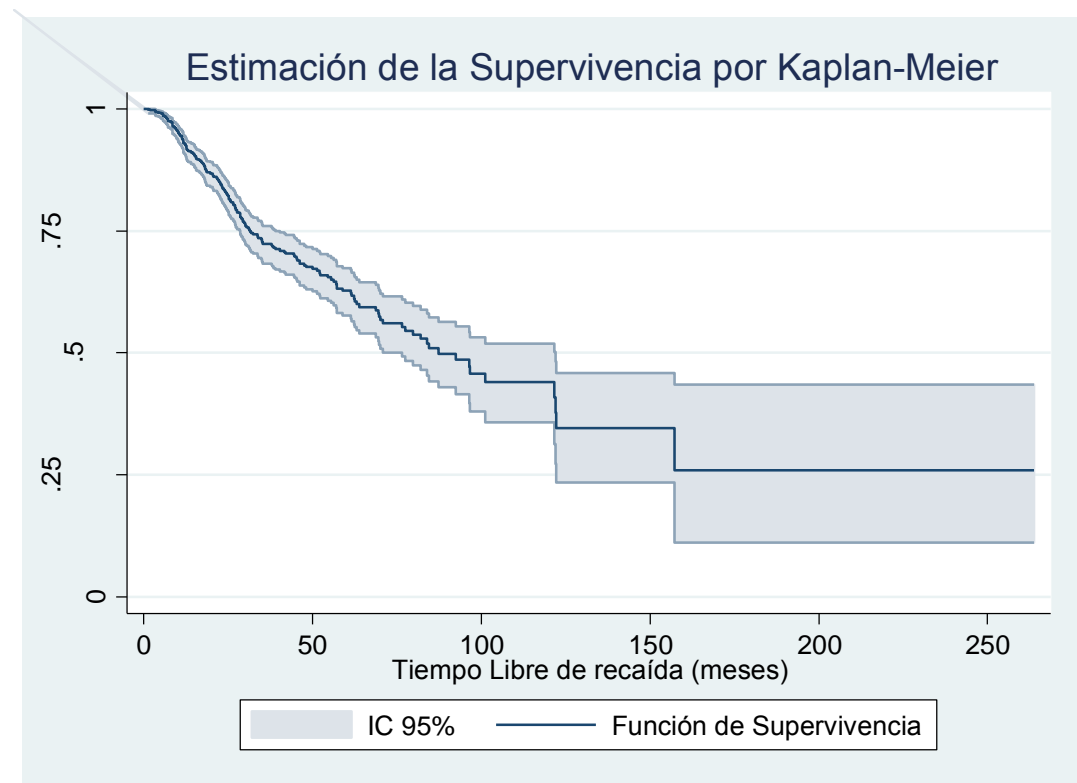
Finalmente, se encontró que por cada Comorbilidad registrada el riesgo o velocidad de progresión se reduce en un 17%.

8.5 RECAIDA EN PACIENTES CON RESPUESTA COMPLETA

8.5.1 Tiempo libre de recaída en la cohorte de pacientes con respuesta completa: El tiempo total libre de recaída, en los pacientes que iniciaron en respuesta completa fue de 27726.2 meses, en donde el menor aporte fue de 0.7 meses y el mayor de 263.7 meses; la mediana del tiempo libre de recaída en pacientes con respuesta completa fue de 23.8 meses con rango intercuartil de 31.5 meses (44.8 - 13.4). Entre los pacientes con respuesta completa se presentaron 212 desenlaces de recaída, para una incidencia acumulada de 25.1%

(IC95% 22.2 – 28.1). La tasa de incidencia (densidad de incidencia) de recaída fue de 7.6 por cada 1000 meses-persona libre de recaída (IC95% 6.6 – 8.7). En la Figura 7 se puede observar la curva de supervivencia para recaída (libre de recaída) y sus intervalos de confianza del 95%, y en la Figura 8 estratificando por la exposición o no a la infección por HZ.

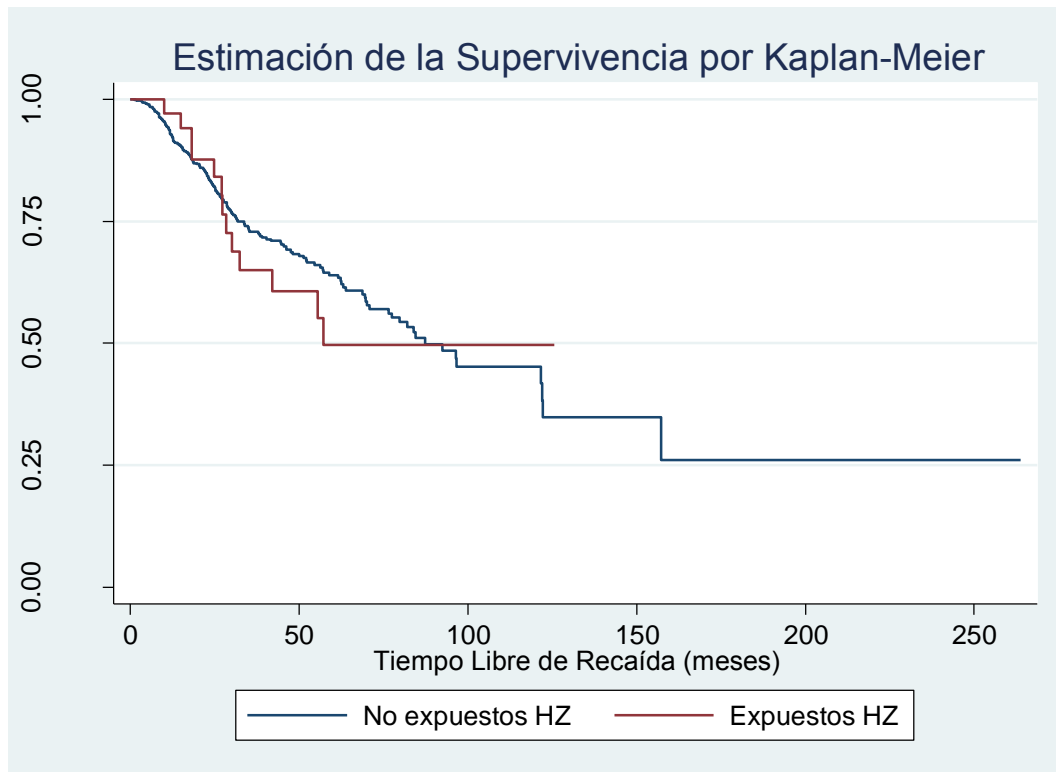
Figura 7. Curva de supervivencia de recaída en la cohorte de respuesta completa y sus intervalos de confianza del 95%.



En los pacientes con respuesta completa la mediana estimada del tiempo de supervivencia de acuerdo al método de Kaplan Meier fue de 87.4 meses, rango intercuartil de 232.1 (31.6 - 263.7). Y al realizar este mismo análisis de acuerdo a la exposición al HZ obtenemos los siguientes resultados: Para los pacientes no expuestos al HZ obtenemos una mediana estimada del tiempo de supervivencia de acuerdo al método de Kaplan Meier de 87.4 meses y para los expuestos al HZ

la mediana estimada del tiempo de supervivencia fue de 57.1 meses, rango intercuartil de 97.1 (125.6 - 28.5).

Figura 8. Curva de supervivencia de recaída en la cohorte de respuesta completa de acuerdo a su exposición al herpes zoster.



Al comparar las curvas de supervivencia entre los pacientes expuestos y no expuestos al HZ que se encontraban en respuesta completa por medio del *Log-rank test*, $p=0.7591$, confirmamos lo observado en la Figura 8, concluyendo que no existen diferencias estadísticas en la supervivencia a recaída entre los grupos expuestos o no al HZ.

8.5.2 Asociaciones Crudas con el Tiempo de Recaída: A continuación se presentan las Razones de tasas de incidencia (o también llamados HR) para la ocurrencia de recaída en los pacientes de la cohorte de respuesta completa, sus intervalos de confianza del 95% y sus valores de significancia para las características socio-demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento y la atención en salud.

Cuadro 8. Razón de tasas (HR) crudas de la asociación con la recaída en la cohorte de pacientes con respuesta completa.

Variable	HR	IC 95%	P
Edad (por aumento en cada año)	1.0	0.99 – 1.01	0.460
Infección por HZ			0.759
No	1.0		
Si	1.09	0.62 – 1.92	
Sexo			0.285
Femenino	1.0		
Masculino	1.18	0.87 – 1.58	
Seguridad Social			<0.001
Contributivo	1.0		
Subsidiado	1.78	1.26– 2.52	
Vinculado	2.58	1.35 – 4.92	
Particular u otra	0.74	0.48 – 1.16	
Escolaridad			0.411
Otro	1.0		
Secundaria	-	-	
Universitaria	0.54	0.27 – 1.10	
Institución de Salud			<0.001
Pública	1.0		
Privada	0.47	0.35 – 0.64	
Tipo de Cáncer			0.003
Mama	1.0		
Respiratorio y/o tórax	2.79	0.88 – 8.89	
Gastrointestinal	1.81	1.22 – 2.69	
Genitourinario	1.47	1.02 – 2.14	
Sarcomas	1.05	0.33 – 3.34	
Otros	1.92	1.34 – 2.76	
Tratamiento Citotóxica			<0.001
No	1.0		
Si	4.27	3.17 – 5.75	

Cuadro 9. Razón de tasas (HR) crudas de la asociación con la recaída en la cohorte de pacientes con respuesta completa (continuación).

Variable	HR	IC 95%	P
Tratamiento Hormonal			0.010
No	1.0		
Si	0.62	0.44 – 0.89	
Tratamiento Biológico			<0.001
No	1.0		
Si	3.86	2.25 – 6.65	
Tratamiento con Radioterapia			0.014
No	1.0		
Si	2.22	1.17 – 4.21	
Tratamiento con Esteroides			<0.001
No	1.0		
Si	3.64	2.58 – 5.12	
Comorbilidad Metabólica			<0.001
No	1.0		
Si	0.45	0.30 – 0.68	
Comorbilidad Tóxica			0.336
No	1.0		
Si	1.75	0.56 – 5.47	
Comorbilidad Cardiopulmonar			0.062
No	1.0		
Si	0.75	0.55 – 1.01	
Comorbilidad Degenerativa			0.029
No	1.0		
Si	0.49	0.26 – 0.93	
Otras Comorbilidades			0.054
No	1.0		
Si	0.65	0.42 – 1.01	

En los cuadros 8 y 9 se presenta la razón de tasas crudas de la asociación con recaída en pacientes con respuesta completa.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el aumento de edad y recaída; lo mismo ocurrió para las variables: género y exposición al HZ. Se concluye que el hecho de exponerse a HZ no protege o favorece la velocidad de recaída del cáncer. Aunque el HR de esta variable es de 1,09 su intervalo de confianza (0.62 – 1.92) atraviesa el valor de 1, lo cual descarta algún grado de asociación estadísticamente significativa.

La variable seguridad social demostró asociación con recaída: Pertener al régimen subsidiado aumenta 1,78 veces el riesgo o velocidad de recaída con respecto a los pacientes afiliados al régimen contributivo. IC 1.26– 2.52. Mayor fue el riesgo demostrado por los pacientes del régimen subsidiado en donde este se aumentó a 2,58 veces con respecto a los del régimen contributivo. IC 1.35 – 4.92.

Para la variable institución se encontró que, estar en seguimiento y tratamiento en las instituciones privadas, ofrece un efecto protector en la velocidad de recaída del cáncer en un 53% (HR 0,47, IC 0.35 – 0.64), con respecto a los pacientes de la Institución pública.

La variable tipo de cáncer demostró asociación con recaída, sin embargo, al revisar las categorías de dicha variable encontramos que solo los tumores gastrointestinales, genitourinarios y Otros aumentan el riesgo de recaída en 1,81; 1,47 y 1,92 veces respectivamente en relación al grupo referencia que en este caso fue cáncer de mama. El tamaño de muestra en las categorías del tipo de cáncer que se asociaron con recaída tuvo el suficiente peso con respecto a las demás para favorecer un valor de p estadísticamente significativo en la variable general. Se destaca que Sarcomas en esta parte del análisis no demostró algún grado de asociación con recaída, como si se observó en el desenlace progresión. Con respecto al tipo de Quimioterapia, llama la atención que los tratamientos, citotóxico y biológico tienen un efecto favorecedor de la recaída, sin embargo, los intervalos de confianza son amplios en razón a poco tamaño de muestra, pudiendo haber quedado sub representado el número de pacientes.

En conclusión, según los resultados presentados en el cuadro, recibir citotóxicos aumenta el riesgo o velocidad de recaída 4,27 veces con respecto a los que no recibieron esta modalidad de tratamiento y a su vez recibir tratamiento Biológico aumenta el riesgo 3,86 veces con respecto a los que no lo recibieron. Por el contrario, los pacientes con tratamiento hormonal tuvieron 38% menos riesgo de

desarrollar recaída con respecto a los que no recibieron este tratamiento. HR 0,62 IC 0.44 – 0.89.

La radioterapia y la corticoterapia aumentaron el riesgo de recaída 2,22 y 3,64 veces respectivamente en relación a los que no recibieron estos tipos de tratamiento. Se hace énfasis en la amplitud de sus intervalos de confianza, con la significancia que esto denota.

Las comorbilidades Metabólicas y Degenerativas ofrecieron un efecto protector en recaída por HR de 0,45 IC 0.30 – 0.68 y HR de 0,49 IC 0.26 – 0.93, respetivamente.

8.5.3 Análisis Multivariado para el tiempo libre de recaída: Fue usada la Regresión de Cox, forzando la permanencia de edad y género para ajustar por estas variables. El modelaje para obtener asociaciones ajustadas tomó en cuenta un modelo jerárquico conceptual, descrito en la Figura 6 y fueron seguidos los mismos criterios que para la construcción del modelo de progresión, cabe mencionar que la variable tipo de cáncer fue excluida del modelo final por no cumplir con el principio de riesgos proporcionales. En el Cuadro 10 se presenta el modelo final para recaída, en el que se presentan también los resultados de la prueba de Grambsch y Therneau (basada en los residuales de Schoenfeld) tanto global del modelo como individual para cada una de las variables, indicando que no ha sido violentada la premisa de proporcionalidad de las tasas. Adicionalmente, se realizó la evaluación de las premisas del modelo de Regresión de Cox y la bondad de ajuste para el modelo final, y en donde tanto las pruebas gráficas como estadísticas indican que el modelo final no violó las premisas y tiene un adecuado ajuste de los datos.

Cuadro 10. Razón de tasas (HR) ajustadas para las asociaciones con recaída en la cohorte de pacientes con respuesta completa*.

Variable	HR (IC 95%)	Valor de p [†]	PRP
Infección por HZ		0.591	
No	1.0		
Si	0.85 (0.46 – 1.55)		0.152
Institución		<0.001	
Pública	1.0		
Privadas	0.49 (0.35 – 0.67)		0.441
Tratamiento Citotóxico		<0.001	
No	1.0		
Si	3.93 (2.88 – 5.35)		0.592
Tratamiento Biológico		<0.001	
No	1.0		
Si	3.35 (1.86 – 6.02)		0.430
Presentar Comorbilidad		<0.001	
Ninguna	1.0		
Alguna	0.59 (0.44 – 0.79)		0.070
Prueba global de riesgos proporcionales			0.348

* Ajustados adicionalmente por edad y género.

† Test de Wald (significancia de la variable en el modelo).

PRP = Prueba de riesgos proporcionales.

En el cuadro 9 se presenta la razón de tasas (HR) ajustadas para las asociaciones con recaída en la cohorte de pacientes con respuesta completa.

La presencia de HZ se mantiene sin significancia estadística para la asociación con recaída.

Con respecto a la institución, se observó que haber recibido tratamiento en entidades privadas disminuye en 51% el riesgo de recaída con respecto a los pacientes de la entidad pública.

En el multivariado se mantuvo el efecto acelerador para la recaída, de las modalidades de quimioterapia: Citotóxica y Biológica. HR 3.93 (2.88 – 5.35) y HR 3.35 (1.86 – 6.02), respectivamente. Se enfatiza en la amplitud de los intervalos de confianza en relación a los tamaños de muestra pequeños en estas variables.

Finalmente, se encontró que tener alguna Comorbilidad con respecto a no tener, reduce en 41% el riesgo de recaída. HR 0.59 (0.44 – 0.79).

En cuanto al grupo de referencia o de comparación para la estimación de los HR ajustados (asociaciones) para los dos desenlaces se tuvo los siguientes criterios: primero los objetivos e hipótesis del estudio, también la relevancia e interés clínico y posteriormente la categoría con el mayor número de pacientes y la categoría con la tasa de incidencia más baja, para la mayoría de los casos se buscó aquella categoría que cumpliera con la mayoría de los criterios, en otras sólo se tuvo en cuenta alguno de ellos, de acuerdo al interés del investigador.

9. DISCUSION

EL HZ cutáneo puede presentarse concomitantemente con diferentes tumores malignos, generalmente de origen hematológico^{14,16}. Algunos autores en el pasado propusieron al HZ como un marcador de malignidad interna, ya que se encontraba frecuentemente en asociación con una neoplasia maligna¹⁵. Una revisión crítica de la literatura reveló que cuando HZ y tumores malignos se presentan en el mismo individuo, rara vez HZ precede a la malignidad, pero por lo general se presenta una vez se manifiesta el tumor maligno¹⁵. Muchos estudios han evaluado HZ cutáneo en pacientes con cáncer, sin embargo, sólo tres estudios han evaluado la incidencia de tumores malignos después del diagnóstico de HZ, y en ninguno se encontró aumento en la incidencia de neoplasias¹⁵.

En nuestro estudio de cohorte retrospectiva (no concurrente), los pacientes adultos con diagnóstico de cáncer (tumores sólidos) estratificados de acuerdo al tipo de respuesta: parcial o completa, y observados retrospectivamente en busca de HZ cutáneo como evento de exposición y predictor de progresión o recaída, en 1268 casos, con 444 casos asignados al grupo en respuesta parcial y 824 casos al grupo en respuesta completa, encontramos en los pacientes en respuesta completa una tendencia a una menor supervivencia en pacientes expuestos a HZ cutáneo equivalente a 57.1 meses versus 87.4 meses en los no expuestos, aunque el Log-rank test, ($p= 0.759$) no mostró diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Entre pacientes con respuesta parcial no se obtuvo algún tipo de diferencia estadísticamente significativa, ni tendencia a la diferencia entre pacientes expuestos y no expuestos a HZ cutáneo. Teniendo en cuenta que HZ es un pobre indicador para tumores sólidos malignos, no está indicada la realización de estudios de extensión para encontrar neoplasia oculta. En otro estudio se describió en pacientes mayores de 65 años, particularmente del género femenino, un aumento significativo en la emergencia de cáncer con un HR de 2.65, IC 95%

1.43 - 4.90, sin identificar alguna diferencia durante el primer año después de la infección por HZ ³. En casos raros, sin embargo, HZ precede a una enfermedad maligna¹⁵. En este orden de ideas, y según nuestros hallazgos, al encontrar mayor tendencia a la recaída en pacientes en respuesta completa expuestos a HZ cutáneo, nos vemos obligados a realizar en el futuro, estudios mejor diseñados, idealmente, de tipo cohorte prospectivo, enfocados a esclarecer este tópico. Igualmente, mientras esto ocurre, puede resultar conveniente someter a este tipo de pacientes a una “vigilancia clínica estrecha y, análisis dirigidos, sólo si se detectan hallazgos anormales”.

Si bien la asociación de HZ cutáneo como predictor de recaída o progresión no mostró diferencia con significancia estadística, sí destaca al presente estudio como uno de los pocos estudios disponibles en la literatura hispana ^{3,10,15} sobre incidencia de HZ cutáneo en pacientes con cáncer. En nuestro estudio la incidencia acumulada de infección por HZ cutáneo en toda la cohorte fue de 6.02% (IC95% 4.8 - 7.5). Dentro del grupo de pacientes con respuesta completa la incidencia acumulada de infección por herpes zoster fue de 5.0% (IC95% 3.6 - 6.6), mientras que en el grupo de respuesta parcial fue de 8.01% (IC95% 5.7 - 10.9), hallazgos que contrastan con un estudio de población en Estados Unidos que mostró una incidencia de 3.6 x 1000 personas año (IC 95%, 3.4 - 3.7): el 92% de estos pacientes fueron inmunocompetentes, y 60% fueron mujeres ²⁰, otros estudios estiman una incidencia del 10 – 30% ⁷. La escasa literatura existente reporta más alta tasa de incidencia de HZ en pacientes sometidos a quimioterapia para tumores sólidos malignos, 12 -15 casos / 1000 personas año con relación a la población general (~ 3 - 5 casos / 1000 personas año) ¹¹. En la actualidad se le atribuye a la inmunidad celular alterada un factor precipitante de la emergencia de HZ, de tal manera que existe 1.8 -8.4 veces más riesgo de eventos de HZ en pacientes con cáncer o enfermedades inmunosupresoras que con otras enfermedades ⁷. En niños se ha descrito una frecuencia de HZ de hasta 34.8%;

con una menor presentación en estadios tempranos con respecto a los más avanzados ¹³.

En este estudio se obtuvieron resultados indirectos de gran importancia, de otra forma no disponible en nuestro medio, a saber:

La mediana del tiempo libre de progresión (sobrevida libre de progresión) en pacientes con respuesta parcial fue de 11.1 meses con rango intercuartil de 12.2 meses. En este grupo de pacientes se presentaron 278 desenlaces de progresión, para una incidencia acumulada de 62.1% (IC95% 57.4 – 66.6). En los pacientes con respuesta parcial la mediana estimada del tiempo de supervivencia (Supervivencia) de acuerdo al método de Kaplan Meier fue de 17.3 meses.

La mediana del tiempo libre de recaída (sobrevida libre de enfermedad) en pacientes con respuesta completa fue de 23.8 meses con rango intercuartil de 31.5 meses. En este grupo se presentaron 212 desenlaces de recaída, para una incidencia acumulada de 25.1% (IC95% 22.2 – 28.1).

En otras palabras, se conocen a través del actual estudio los resultados de la supervivencia libre de progresión y de enfermedad, y la supervivencia total antes desconocidos para la población de pacientes con tumores malignos sólidos de las instituciones involucradas en el presente estudio.

En el grupo en respuesta parcial el análisis multivariado mostró asociación estadísticamente significativa para progresión más acelerada de tumores sólidos malignos en quienes pertenecían al régimen subsidiado y vinculado (1.54 y 2.23 veces, respectivamente), como también para los pacientes atendidos en entidad estatal. Igualmente, se encontró asociación estadísticamente significativa para progresión en pacientes con cáncer de pulmón, y gastrointestinales; esto posiblemente atribuido a las pobres condiciones socioeconómicas y estadios muy

avanzados de su enfermedad de base, para los primeros y posiblemente debido a la agresividad de su comportamiento biológico para los segundos. El análisis multivariado mostro efecto protector para pacientes sometidos a tratamiento hormonal que generalmente corresponden a pacientes con cáncer de mama o próstata, de buen pronostico que responden muy bien a esta modalidad terapéutica.

Para pacientes en respuesta completa el análisis multivariado mostró una disminución estadísticamente significativa del 51% en la velocidad de recaída de tumores sólidos malignos tratados en instituciones privadas versus tratados en entidades públicas, situación relacionada con las condiciones socioeconómicas y dificultades administrativas que rondan a esta última población de pacientes.

Debido a que el estudio no tuvo como objetivo estratificar el tamaño de la muestra por subgrupos, estos quedaron sub-representados (entre ellos pacientes tratados con radioterapia, pacientes con sarcomas), por lo cual no se pueden sacar conclusiones.

Se ha especulado acerca del efecto protector que puede desencadenar el HZ, en algunos pacientes con cáncer, este tópico aun sigue siendo controversial ⁷. Sin embargo, llama la atención el comportamiento que pudo tener la presencia de HZ cutáneo en pacientes con comorbilidad degenerativa en el grupo de pacientes en respuesta completa en nuestro estudio. Es importante tener en cuenta que este hallazgo, solo puede ser resultado de variables confusoras no identificadas (debido al diseño del estudio). Estudios más profundos, con buen poder en la representación de estos subgrupos y adentrados en inmunología y biología molecular podrían ayudar a esclarecer esta hipótesis muy inquietante.

Nuestro estudio tiene las limitaciones propias de los estudios retrospectivos. En el grupo en respuesta completa pudo ser conveniente dejar un espacio mayor de

observación idealmente superior a un año, con el fin de brindar un mayor periodo respecto al reportado, posiblemente esto logre aclarar la tendencia hacia una mayor recaída de la enfermedad tumoral en este grupo de pacientes. Igualmente, tiene como limitación este estudio, la falta de disposición de estudios de población en la cual se capten la totalidad de pacientes expuestos a HZ cutáneo, tanto en pacientes en respuesta parcial como en respuesta completa. No podemos dejar sin volver a destacar la sub- representación, de los subgrupos previamente mencionados.

10. CONCLUSIONES

1. La exposición a HZ en pacientes con tumores sólidos malignos no acelera la recaída ni progresión de la enfermedad.
2. Se observó una tendencia a la recaída en el grupo de pacientes en respuesta completa expuestos a Herpes Zoster.
3. La incidencia de HZ en pacientes con tumores malignos sólidos en nuestro medio esta dentro del rango reportado por la literatura universal.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBRECHT, MA. Clinical manifestations of varicela-zoster virus infection: Herpes zoster. En: UpToDate. (may. 2009).
2. BEZOLD, G. LANGE, M. PILLEKAMP, H. PETER, RU. Varicella Zoster viraemia during Herpes Zoster is not associated with neoplasia. En: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Vol. 16, No. 4 (ago. 2002); p. 357-360.
3. BUNTINX, F. WACHANA, R. BARTHOLOMEEUSEN, S. SWELDENS, K. GEYS, H. Is Herpes Zoster a marker for occult or subsequent malignancy?. En: British Journal of General Practice. Vol. 55, No. 511 (feb. 2005); p. 102-107.
4. CUZICK, J. STAVOLA DE, B. Multiple Myeloma: a case-control study. En: Br J Cancer. Vol. 57, No. 5 (may. 1988); p. 516-520.
5. GAITAN, M. Herpes Zoster y Cáncer: relaciones entre estas dos enfermedades. En: Acta médica Colombiana. Vol. 6, No. 3 (sept. 1981); p. 287-293.
6. GREENLAND S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. En: Am J Public Health. Vol. 79, No 3. (mar. 1989); p. 340– 349.
7. HATA, A. KUNIYOSHI, M. OHKUSA, Y. Risk of Herpes Zoster in patients with underlying diseases: a retrospective Hospital – Based cohort study. En: Infection. Vol. 39. (jul. 2011); p. 537 – 544.

8. LUBY, JP. Varicella-zoster virus. En: The journal of Investigative Dermatology. Vol. 61, No. 4 (1973); p. 212 – 222.
9. MANTILLA REYNAUD, A. VESGA ANGARITA, BE. INSUASTY ENRÍQUEZ, JS. Registro de cáncer, Unidad de Oncología, Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga, Colombia (1996 - 1999). En: MedUNAB. Vol. 9, No. 1 (abr. 2006); p. 14 – 19.
10. MAZUR, MH. DOLIN, R. Herpes Zoster at the NIH: a 20 year experience. En: American Journal of Medicine; Vol. 65, No. 5 (nov. 1978); p. 738 – 744.
11. MULLANE, KM. MULLANE, MR. WONG, BM. ZHAO, Y. STERLING, T. MANOFF, S. ANNUNZIATO, PW. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZV_{HT}) in adults with solid tumor malignancy (STM). En: J Clin Oncol 29: Suppl; Abstr 2551. 2011.
12. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. En: Fact sheet. [en línea]. No. 297, febrero 2009. [Consultado 21 feb. 2010]. Disponible en <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>>.
13. REBOUL, F. DONALDSON, SS. KAPLAN, HS. Herpes Zoster and Varicella infections in children with Hodgkin's disease: an analysis of contributing factors. En: Cancer; Vol. 41, No. 1 (ene. 1978); p. 95 – 99.
14. SCHIMPF, S. SERPICK, A. STOLER, B. RUMACK, B. MELLIN, H. JOSEPH, J.M. BLOCK, J. Varicella-Zoster infection in patients with cancer. En: Annals of Internal Medicine. Vol. 76, No. 2 (feb. 1972); p. 241 – 254.
15. SMITH, J. FENSKE, NA. Herpes Zoster and Internal Malignancy. En: Southern Medical Journal. Vol. 88, No. 11 (nov. 1995); p. 1089 – 1092.

16. SORENSEN, HT. OLSEN, JH. JEPSEN, P. JOHNSEN, SP. SCHONHEYDER, HC. MELLEMKJAER, L. The risk and prognosis of cancer after hospitalisation for herpes zoster: a population-based follow-up study. En: Br J Cancer. Vol. 91, No. 7 (oct. 2004); p. 1275-1279.
17. URIBE PEREZ, CJ. MEZA DURAN, EE. Incidencia de cáncer en el área metropolitana de Bucaramanga, 2000 – 2004: Informe del primer quinquenio del registro poblacional de cáncer del área metropolitana de Bucaramanga. En: MedUNAB. Vol. 10, No. 3 (nov. 2007); p. 147- 172.
18. VICTORA CG, HUTTLY SR, FUCHS SC, OLINTO MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. En: International Journal of Epidemiology. Vol. 26, No. 1 (feb. 1997); p. 224 – 227.
19. WOLFF, HH. WENDT, V. WINZER. V. Cutaneous pseudolymphoma at the site of prior herpes zoster eruption. En: Archives of Dermatological Research. Vol. 279, No. 1 (ene. 1987); p. 552 – 554.
20. YAWN, BP. SADDIER, P. WOLLAN PC. St. SAUVER, JL. KURLAND, MJ. Sy, LS. A Population – Based Study of the Incidence and Complication Rates of Herpes Zoster Before Zoster Vaccine Introduction. En: Mayo Clinic Proceedings. Vol. 82, No. 11 (nov. 2007); p. 1341 – 1349.

ANEXOS

ANEXO A

INSTRUCTIVO PARA EL DILIGENCIAMIENTO DE LA ENCUESTA DE RECOLECCION DE DATOS

ASOCIACION ENTRE HERPES ZOSTER CUTANEO Y RECAIDA O PROGRESION DEL CANCER HUS - UIS

Criterios de Inclusión: Se incluirán pacientes con Neoplasia sólida, mayores de 18 años (Cohorte). *Deben haber cumplido como tiempo mínimo de seguimiento 6 meses a partir de la fecha del Diagnóstico.*

Criterios de Exclusión: Se excluirán los pacientes con diagnóstico establecido de infección VIH - SIDA, Hepatitis, Enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal APD o CAPD), trasplantados en general, enfermedades del colágeno e infecciones activas. Pacientes en progresión tumoral antes del diagnóstico de herpes zoster.

Grupo control: Hará referencia a los pacientes con neoplasia sólida que retrospectivamente no hubiesen estado expuestos al Zoster.

Los pacientes que abandonan el tratamiento se contactaran vía telefónica para conocer el desenlace ocurrido hasta el periodo máximo de seguimiento.

DEFINICIONES

Fecha de recolección de datos Hace referencia a la fecha de diligenciamiento de la encuesta de recolección de datos en la secuencia día mes, año.

Nombre: Hace referencia a los nombres y apellidos completos registrados en la Historia Clínica.

Historia Clínica: Hace referencia al número de identificación asignado a cada paciente en su institución que generalmente corresponde al mismo número de la cedula de ciudadanía

Edad: Hace referencia a los años cumplidos al momento de diagnóstico del cáncer.

Género: Se anotará masculino o femenino

Seguridad social: Se anotará el régimen de seguridad al que pertenece el paciente. A saber: contributivo, subsidiado, vinculado, particular, otros.

Escolaridad: Se anotará la máxima escolaridad alcanzada por cada paciente, a saber: analfabeta, primaria, secundaria, universitaria; **ND:** (No disponible): Corresponde a la falta de registro de datos de interés en la historia clínica o también su difícil consecución por otro medio.

Teléfono: Se anotará el teléfono celular, fijo o ambos, ninguno.

Tipo de cáncer: Hace referencia al tipo de cáncer por órgano afectado, así:

1. Cáncer de mama.
2. Cáncer de pulmón
3. Cáncer de esófago
4. Cáncer de estomago
5. Cáncer de intestino delgado
6. Cáncer de recto
7. Cáncer de colon
8. Cáncer de páncreas
9. Cáncer de ano
10. Cáncer hepatocelular
11. Cáncer de vías biliares
12. Cáncer de ovario.

13. Carcinoma uterino
14. Sarcoma uterino
15. Cuello uterino
16. Enfermedad trofoblástica gestacional
17. Ca de vulva
18. Cáncer de testículo
19. Cáncer de vejiga
20. Cáncer de riñón
21. Cáncer de próstata
22. Cáncer de pene
23. Linfoma
24. Cáncer de cabeza y cuello
25. Cáncer de sitio primario desconocido
26. Tumores del SNC
27. Melanoma
28. Sarcoma de tejidos blandos
29. Tumor del estroma gastrointestinal (GISST)
30. Sarcoma óseos del adulto
31. Tumores endocrinos
32. Mesotelioma
33. Timoma y carcinoma tímico
34. Tumores neuroendocrinos.
35. Cáncer escamocelular o basocelular de piel.
36. Otros.

Institución:

1. Unidad de oncología HUS
2. Clínica Ardila Lulle FOSCAL

3. Saludcoop
4. Otros

Fecha del diagnostico de cáncer: Hace referencia a la fecha de reporte del estudio histopatológico (biopsia o citología); se tomará esta fecha idealmente del reporte del informe de patología y se informara en el orden día mes año. En los casos en los cuales no aparezca dicho reporte se tomara la fecha de la primera consulta realizada por especialista del área oncológica.

Erupción del Herpes Zoster cutáneo: Se anotara sí o no.

Si la respuesta es no, continuar con la pregunta 15.

Fecha de diagnostico del Herpes Zoster: Se anotará la fecha en la secuencia día, mes, año el diagnostico de Herpes Zoster descrito por un medico titulado ya sea General o Especialista. Se adoptará como fecha la primera que se mencione al respecto en la historia clínica.

Tipo de Herpes Zoster cutáneo: Hace referencia al patrón de presentación de la enfermedad bien sea de tipo monodermatoma o polidermatoma. Se registrara como no aplica en los casos de difícil definición.

Fecha de recaída: Se anotará con la secuencia día mes año.

Hace referencia al tiempo desde el momento en el cual se alcanzo respuesta completa hasta la aparición de la recaída. (Confirmada idealmente por histopatología, en su defecto por imágenes, o enfermedad medible por clínica o examen físico). Se anotara desde el primer momento en que se registre en la historia clínica cualquiera de los sucesos (independientemente de cuál aparezca primero). La opción no aplica se registrara en los casos de precisión imposible.

Fecha de progresión: Se anotará con la secuencia día, mes, año.

Hace referencia al tiempo desde el momento en el cual se alcanzó respuesta parcial o enfermedad estable hasta la aparición de progresión radiológica o progresión de la enfermedad medible por clínica o muerte (en este caso como indicador de progresión). Se anotará desde el primer momento en que se registre en la historia clínica cualquiera de los sucesos (independientemente de cuál aparezca primero). La opción no aplica, se registrará en los casos de precisión imposible.

Fecha de la última consulta: Se anotará con la secuencia día, mes, año. Hace referencia a la última fecha de consulta al profesional en Oncología, consignada en la historia clínica.

Tratamiento activo con quimioterapia: Se anotará como sí, en caso de recibir quimioterapia activamente, ya sea con fármacos de tipo citotóxico, hormonal o biológico; podrá marcarse más de un grupo de medicamentos en oncología (citotóxicos, hormonales o biológicos). Con la secuencia día, mes, año se colocará la fecha en la cual inició el primer ciclo de quimioterapia con el respectivo grupo de medicamentos en oncología.

Tratamiento activo con radioterapia: Se anotará como sí, en caso de recibir radioterapia activamente. Con la secuencia día, mes, año se colocará la fecha en la cual inició la primera sesión de radioterapia.

Tratamiento activo con esteroides: Se anotará como sí, en caso de recibir esteroides activamente. Con la secuencia día, mes, año se colocará la fecha en la cual se prescribieron glucocorticoides por cualquier vía de administración.

Comorbilidades generales al momento de la progresión o recaída: Se anotará como sí, la presencia de comorbilidades generales al momento de los desenlaces de interés (progresión o recaída); a saber, enfermedades de orden metabólico, tóxico, infecciones crónicas no activas, cardiopulmonares, degenerativas, otras.

ANEXO B
INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER																				
ESCUELA DE MEDICINA - DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA																				
ASOCIACIÓN ENTRE HERPES ZOSTER CUTÁNEO Y RECAIDA O PROGRESIÓN DEL CANCER																				
CUMPLE CON CRITERIO DE 6 MESES DE SEGUIMIENTO POST DX CANCER SI ___ NO ___																				
NUMERO CONSECUTIVO DEL FORMATO _____																				
1. FECHA DE RECOLECCION DE DATOS: D M A																				
2. NOMBRE:																				
3. HC:						4. EDAD:														
5. TELÉFONO:						6. GÉNERO: Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>														
7. SEGURIDAD SOCIAL:			CONTRIBUTIVO <input type="checkbox"/>			SUBSIDIADO <input type="checkbox"/>			VINCULADO <input type="checkbox"/>			PARTICULAR <input type="checkbox"/>			OTRO <input type="checkbox"/>			CUAL?		
8. ESCOLARIDAD:			ANALFABETA <input type="checkbox"/>			PRIMARIA <input type="checkbox"/>			SECUNDARIA <input type="checkbox"/>			UNIVERSITARIA <input type="checkbox"/>			OTRO <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>		
9. INSTITUCIÓN:			UNIDAD DE ONCOLOGÍA HUS <input type="checkbox"/>			CLÍNICA ARDILA LULLE <input type="checkbox"/>			SALUDCOOP <input type="checkbox"/>			OTRO <input type="checkbox"/>								
10. TIPO DE CANCER:																				
11. FECHA DEL DIAGNÓSTICO DE CANCER: D M A																				
12. ERUPCIÓN DE HERPES ZOSTER CUTÁNEO: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>																				
SI SU RESPUESTA ES NO, PASE A LA PREGUNTA N° 15																				
13. FECHA DEL DIAGNÓSTICO DEL HERPES ZOSTER: D M A																				
14. TIPO DE HERPES ZOSTER CUTÁNEO:			MONODERMATOMA <input type="checkbox"/>			POLIDERMATOMA <input type="checkbox"/>			NO APLICA <input type="checkbox"/>											
15. FECHA DE RECAÍDA: D M A																				
16. FECHA DE PROGRESIÓN: D M A																				
17. FECHA DE LA ÚLTIMA CONSULTA: D M A																				
18. TRATAMIENTO ACTIVO CON QUIMIOTERAPIA:			SI <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>			CITOTÓXICO SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			D M A								
									HORMONAL SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			D M A								
									BIOLÓGICO SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			D M A								
19. TRATAMIENTO ACTIVO CON RADIOTERAPIA:			SI <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>			D M A											
20. TRATAMIENTO ACTIVO CON ESTEROIDES:			SI <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>			D M A											
21. COMORBILIDADES GENERALES AL MOMENTO DE RECAIDA O PROGRESION:			METABÓLICA:			SI <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>											
			TÓXICA:			SI <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>											
			INFECCIOSA CRÓNICA NO ACTIVA:			SI <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>											
			CARDIOPULMONAR:			SI <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>											
			DEGENERATIVA:			SI <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>											
OTRA:			SI <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>														

ANEXO C

MEDICAMENTOS EN ONCOLOGIA

CITOTOXICOS (QUIMIOTERAPIA)	BIOLOGICOS	HORMONALES	OTROS	CORTICOIDES
ACIDO FOLINICO (LEUCOVORIN)	ALENTUZUMAB	ANASTRAZOL	CLODRONATO	DEXAMETASONA
AMIFOSTINA	PEG - INTERFERON	BICALUTAMIDA	PAMIDRONATO	PREDNISONA
ASPARGINASA	BEVACIZUMAB	CIPROTERONA	ZOLEDRONATO	BECLOMETASONA
BLEOMICINA	BORTEZOMIB	EXEMESTANE (AROMASYN)		
CAPECITABINA (XELOA)	CETUXIMAB	FLUTAMIDA		
CARBOPLATINO	DASATINIB	FULBESTRAN (FASLODEX)		
CARMUSTINE	ERITROPOYETINA	GOSERELINA		
CICLOFOSFAMIDA	ERLOTINIB (TARCEVA)	LETROZOL		
CILCOSPORINA	FILGRASTIM	LEUPROLIDE		
CISPLATINO	IMATINIB	MEGESTRONE		
CITARABINA	INTERFERON	TAMOXIFEN		
CLADRIVINA	INTERLEUQUINA			
CLORAMBU CILO	LAPATINIB			
DACARBACINA	LENALIDOMIDA			
DACTINOMICINA (ACTINOMICINA)	OCTREOTIDE			
DAUNORRUBICINA	PEG - FILGRASTIM			
DOCETAXEL	RITUXIMAB			
DOXORRUBICINA	SORAFENIB (NEXAVAR)			
EPIRRUBICINA	SUNITINIB (SUTENT)			
EXTRAMUSTINE	TENSIROLIMUS			
ESTREPTOSOTOCINA				
ETOPOSIDO				
FLOXURIDINA				
FLUDARABINA				
FLUOROURACILO (5 -FU)				
GEMCITABINA				
HIDROXIUREA				
IDARRUBICINA				
IFOSFAMIDA				