

ARTÍCULO ORIGINAL

CARACTERIZACIÓN E ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LINFOMA NO HODGKIN EN LA CIUDAD DE CÚCUTA, NORTE DE SANTANDER, EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE 2010-2013Fredy Celis¹, Carlos Nuñez¹, Mario Quintero² ✉

1. Grupo de investigación en Epidemiología y Salud Pública. Departamento de Medicina. Universidad de Pamplona.

2. Departamento Medicina Interna, Hematología. Hospital Universitario Erasmo Meoz.

RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo establecer el Índice Pronóstico Internacional mediante análisis de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con LNH (LNH) en la ciudad de Cúcuta Norte de Santander en el periodo comprendido entre 2010 - 2013. El análisis de los resultados, permite determinar que de los 91 pacientes incluidos en la investigación el 50.5% (46) eran mujeres y el 49.5% (45) hombres, la edad promedio de los pacientes fue de 56 años; el grupo etario de mayor frecuencia fue el de 51-60 años con un 23% seguido del de 61 - 70 años con un 20.8%. El lugar de origen y residencia, se agrupo por zonas, de las cuales la mayor densidad de casos provenían del oriente del departamento con un 44% y 86.8% respectivamente. Dentro de las características clínicas que se hallaron las adenopatías tuvo mayor frecuencia con 69,23% seguidas de las visceromegalias 23.1%. Los síntomas B (pérdida de peso, fiebre y criodiaforesis respectivamente) estuvieron presentes en el 46.1% de los pacientes.

Palabras clave: Linfoma, Linfoma no Hodgkin, tejido linfoide.

CHARACTERIZATION AND INTERNATIONAL PROGNOSIS INDEX OF PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA IN CÚCUTA, NORTE DE SANTANDER, ON THE PERIOD 2010-2013**SUMMARY**

The objective of this research is to establish the International Prognostic Index through analysis of medical records of patients with diagnosis of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in Cucuta city, Norte de Santander during the period 2010-2013.

The analysis of the results can determine that of the 91 patients included in the research 50.5% (46) were women and 49.5% (45) men, the average age of the patients was 56 years; the highest age group was that of 51-60 years with 23%, followed by that of 61 to 70 years with 20.8%.The birthplace and residence were grouped by zones; the highest density of the cases came from the east of the department with a 44% and 86.8% respectively. In clinical features, lymphadenopathy was found more frequently with 69.23% followed by visceromegalies in a 23.1%. B symptoms (weight loss, fever and cryodiaphoresis respectively) they were shown in a 46.1% of the patients.

KEYWORDS: Lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, Lymphoid tissue.

INTRODUCCIÓN

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que derivan de la expansión clonal de linfocitos B, T o NK; presentan diferentes modelos de comportamiento, extensión y respuesta al tratamiento y son definidos por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos que los llevan a presentar diferencias clínicas, biológicas y epidemiológicas (1).

Las manifestaciones clínicas de los LNH varían acorde a su localización, sin embargo, los signos y síntomas más comunes son: adenopatías indoloras, adinamia, astenia, anemia, fiebre, pérdida de peso y criodiaforesis (1).

Son más frecuentes en adultos que en niños y tienen un incremento gradual con la edad, el rango de edad promedio de diagnóstico es de 45 a 55 años y los factores de riesgo conocidos son: sexo masculino, antecedente familiar de linfoma, terapia inmunosupresora, infecciones virales [Epstein Barr, virus linfotrópico humano (HTVL1), VIH], infecciones bacterianas (*H.pylori*) y exposición a contaminantes ambientales. La supervivencia en un paciente a quien se le diagnóstica LNH varía ampliamente según el subtipo de linfoma y la etapa de enfermedad (2).

La tasa de incidencia mundial de LNH en hombres fue de 5,6/100.000 y la tasa de mortalidad 3,2/100.000 habitantes; en mujeres las tasas de incidencia y mortalidad mundiales fueron menores con respecto a las de los varones: 4,1/100.000 y 2,4/100.000 habitantes respectivamente (2); en EEUU los LNH representan el 90 % de los linfomas siendo los linfomas de células B, el 80- 85% de los casos, linfomas de células T del 15 al 20% mientras que los linfomas de células NK son infrecuentes(2).

En Colombia, un informe reveló que el LNH en hombres para el 2008 obtuvo un reporte de 1.297 casos mostrando un aumento cerca de un 10% respecto al reporte del 2002, la incidencia anual fue de 5,9 y la mortalidad de 2,6 por cada 100.000 habitantes. En estimaciones locales del INC 2002 – 2006, 1.584 casos anuales se reportaron, con una tasa de incidencia anual 7,6 y una tasa de mortalidad anual 2,2 por cada 100.000 habitantes; en mujeres según Globocan en el 2008, fueron calculados 1.012 casos, las tasas de incidencia y mortalidad fueron de 4,4 y 1,9 por 100.000 habitantes respectivamente, y en publicaciones locales del INC entre el 2002 - 2006 se estimaron 1.218 casos anuales, con una incidencia de 5,7 y una tasa de mortalidad anual de 1,7 por cada 100.000 habitantes (3).

Para la región de Norte de Santander, los reportes del 2002-2006, (INC), estimaron en hombres una tasa incidencia de 6,2 y la de mortalidad 1,8 por 100.000 habitantes, en mujeres se tuvo una tasa de incidencia y mortalidad de 4,0 y 1,3 por 100.000 habitantes (4).

Desde su definición como entidad clínica, los Linfomas No Hodgkin se han clasificado de muchas maneras, lo que dificultó el tratamiento uniforme de los pacientes, actualmente la clasificación vigente fue propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2001, esta clasificación integra morfología, la inmunohistoquímica, alteraciones genéticas y clínica para definir entidades específicas, pero sin concebir ninguno de ellos por separado; reconoce tres categorías importantes de neoplasias linfoides malignas con base en la morfología y el linaje celular: neoplasias de células B, neoplasias de células T/citotóxicas naturales (NK) y linfoma de Hodgkin (LH), su base fundamental fue la clasificación REAL que se basaba en clínica, morfología e inmunología, estudios

citogenéticos y de biología molecular para el diagnóstico(5).

El sistema para conocer el estadio tumoral en los LNH, es la clasificación por etapas denominada Ann Arbor, se utiliza para resumir la extensión tumoral dependiendo de la cantidad de sitios ganglionares a un lado u otro del diafragma, sitios extra ganglionares, tamaño de la masa y presencia o ausencia de síntomas B.

Debido a la dificultad para identificar subgrupos de riesgo con estas escalas se creó el Índice Pronóstico Internacional, que identifica un grupo de características clínicas que se mantenían en todos los pacientes con este diagnóstico y que al analizarse tenían una fuerte asociación con la respuesta al tratamiento y la supervivencia; estas características fueron: etapa del tumor (Ann Arbor), nivel de deshidrogenasa láctica (DHL), número de sitios extranodales afectados, estado funcional (según escala ECOG) y edad; debido a ciertas diferencias entre los pacientes mayores y menores de 60 años diseñaron un índice pronóstico ajustado para la edad que se aplica en pacientes menores de 60 años en el cual las variables analizadas son: la etapa del tumor, el estado funcional y nivel de LDH.

Estos dos modelos, identifican 4 grupos, subgrupos de riesgo dependiendo si presentan 1, 2, 3,4 ó 5 factores de riesgo, refiriéndose al IPI estándar o 3 factores en el modificado por la edad. Así, los grupos se asignaron de la siguiente forma: de bajo riesgo si tenían 0 o 1 factor de riesgo, riesgo intermedio bajo si tenía 2; riesgo intermedio alto si tenía 3 y de alto riesgo si tenía 4 o 5. (5).

Se buscaron antecedentes de este tipo de investigaciones y se destacaron tres artículos nacionales, de los cuales dos fueron realizados en la ciudad de Bucaramanga y uno en la ciudad de Medellín y sus resultados mostraron que los linfomas no Hodgkin fueron más

frecuente en hombres, entre la 6 y 7 década de vida, principalmente fueron de tipo nodal, el subtipo histológico más frecuente fue linfoma difuso de células B, los signos y síntomas reportados con mayor frecuencia fueron adenopatías, visceromegalias, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna y tan solo el realizado en la ciudad de Medellín que caracterizó los linfomas difusos de células B reportó en relación con los factores pronósticos que hacen parte del IPI que: en su mayoría fueron mayores de 60 años, 57.5% tuvieron un ECOG grado 2 o superior, 62.5% presentaron un estadio Ann Arbor III o IV; no presentaron afectación de órganos diferentes a ganglios linfáticos el 22.5%, mientras que el 50% sólo tenían infiltración de un sitio extranodal y los niveles de deshidrogenasa láctica fueron superiores al valor normal en el 67.5% de los pacientes.

Al calcular tanto el IPI como el IPI ajustado a la edad, según el caso, el grupo de riesgo más frecuente fue el alto reportado en un 40% (6-8).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, de tipo descriptivo, multicéntrico, con enfoque cuantitativo, en la E.S.E Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM), La Clínica de Cancerología del Norte de Santander (CCNS) y en la Unidad Hematológica Especializada (UHE); en el periodo de comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2013; el cual consistió en la revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con Linfomas No Hodgkin que se encontraban en las bases de datos de estas instituciones.

Con base en la información obtenida de las historias clínicas se realizó la caracterización sociodemográfica, se identificaron las características clínicas y las variables necesarias con las cuales se realizó el Índice Pronóstico Internacional, apoyados en la

anamnesis y examen físico. Además de los resultados de laboratorios clínicos, radiológicos, patologías e inmunohistoquímica, que el médico tratante solicitó a cada paciente.

Las variables sociodemográficas identificadas correspondieron a edad, sexo, lugar de origen y residencia. Las características clínicas fueron todos aquellos signos y síntomas que presentaron los pacientes incluidos en el estudio hasta el momento de su diagnóstico.

Además de la agresividad, el estadio clínico y el subtipo histológico reportado en los estudios de patología e inmunohistoquímica. Las variables utilizadas en la realización del IPI fueron: edad, etapa del tumor, estado funcional, nivel de LDH, número de sitios extranodales.

RESULTADOS

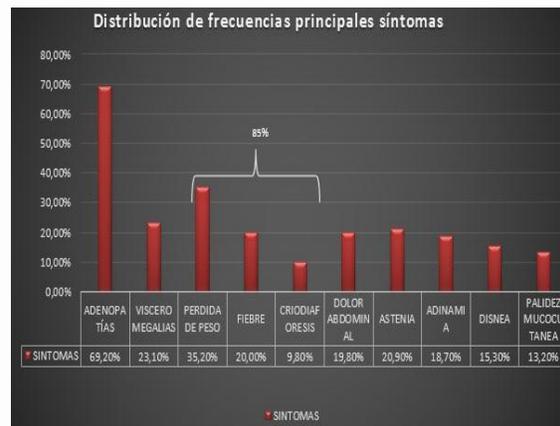
De las 289 Historias Clínicas (HC) de pacientes con diagnóstico de LNH que fueron reportadas en las bases de datos de las instituciones participantes en la investigación, se excluyeron un total de 198 HC (63 por tener un diagnóstico previo o posterior al periodo establecido en la investigación, 48 por tener otro diagnóstico diferente LNH, 47 por datos incompletos, 38 eran menores de edad, y 2 se repetían por haber sido atendidos en 2 de las 3 instituciones participantes (se incluyeron solo en una institución), quedando dentro del estudio un total de 91 pacientes.

De los 91 pacientes incluidos el 50.5% (46) eran mujeres y el 49.5% (45) hombres, la edad promedio de los pacientes fue de 56 años; el grupo etario de mayor frecuencia fue el de 51-60 años con un 23% seguido del de 61 - 70 años con un 20.8%. El lugar de origen y

residencia, se agrupó por zonas, de las cuales la mayor densidad de casos provenían del oriente del departamento con un 44% y 86.8% respectivamente.

Dentro de las características clínicas que se hallaron las adenopatías tuvo mayor frecuencia con 69,23% seguidas de las visceromegalias 23.1%. Los síntomas B (pérdida de peso, fiebre y criodiaforesis respectivamente) estuvieron presentes en el 46.1% de los pacientes. (Ver gráfica 1).

Gráfica 1. Distribución de frecuencias principales síntomas



Según su agresividad los LNH, fueron catalogados como indolentes y agresivos, estos últimos son los que se presentan con mayor frecuencia en la población con un 69.2% donde según su clasificación predominan las neoplasias de células B en el 95.2% de los casos. El subtipo histológico que tuvo mayor frecuencia de casos correspondió al Linfoma Difuso de células B grandes con una frecuencia absoluta de 52 casos que representa el 57,14% de todos los linfomas registrados. (Ver tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de cada subtipo de LNH clasificación real

Clasificación real		Frecuencia Absoluta	Frec. Relativa (%)
Linfoma Leucemia Diseminado	Leucemia Linfoide Crónica	1	1,1%
	Linfoma De Células B De La Zona Margina Esplénico	2	2,2%
Nodal	Folicular	7	7,7%
	Marginal Nodal	4	4,4%
	Linfoma Linfocítico Cel. Pequeña	9	9,9%
Extranodal	Tipo Malt. Y Otros	5	5,5%
Neoplasias de Precursores B	Linfoma Linfoblástico Agudo	2	2,2%
Neoplasias De Células B	Linfoma De Burkitt	1	1,1%
	Linfoma Difuso De Células Grandes	52	57,1%
	Folicular Grado III	2	2,2%
	Linfoma De Células Del Manto	5	5,5%
Neoplasias De Células T	Linfoma De Células T	1	1,1%
	Neoplasias De Células T, NK, Precursores T	0	0,0%
Total		91	100,0%

En cuanto al Índice Pronóstico Internacional, los resultados obtenidos mostraron que los LNH se presenta con mayor frecuencia en los pacientes < de 60 años; el estado funcional determinado por la escala ECOG fue el grado I, ya que en su mayoría fueron pacientes que eran ambulatorios con un porcentaje 62.6% seguido de los grados 2 y 3 respectivamente; la etapa del tumor que se presentó con mayor frecuencia según la escala Ann Arbor fue la IV con 49.45%. Hablando de subgrupos de riesgo al que se le asignó mayor número de pacientes según la edad en los mayores de 60 años fue al grupo de riesgo alto con un 34,14%. Mientras que en menores de 60 años el grupo riesgo más frecuente fue el intermedio bajo con un 32%. (Ver tabla 2).

DISCUSIÓN

Los resultados en cuanto las variables sociodemográficas permitieron establecer que no existe una diferencia significativa en cuanto al sexo, ya que solo hay una diferencia del 1% a favor del sexo femenino donde se presentaron 46 casos (50.5%) frente a 45 casos en el masculino (49.5%). Comportamiento que es diferente a los reportados en los estudios investigados (4,6,7) donde se demuestra mayor frecuencia en hombres y al estudio realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Perú (9) donde es más frecuente en el sexo femenino.

Se observó, que el promedio de edad al diagnóstico fue de 56 años y la media de 57 años con mayor frecuencia en el grupo etario de los 51 – 60 años, lo que se asemeja a los estudios realizados en Cuba y Perú que reportaron una edad promedio de 50 y 58 años respectivamente. A nivel nacional los resultados obtenidos en esta investigación, son concordantes con los estudios realizados por García Ramírez CA, y colaboradores (7) que reportaron una edad promedio de 61 años y el realizado por Natalia María Guevara y colaboradores (6), en los que la edad promedio fue 62 años.

Tabla 2. Resultados Variables IPI

GRUPO DE RIESGO	# DE FACTORES DE RIESGO	RESULTADOS IPI INVESTIGACIÓN >60 años		EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO (PROYECTO ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL)				
		FA	FR	RTA AL TTO	SUPERVIVENCIA 2 años	SUPERVIVENCIA 5 años	SUPERVIVENCIA 2 años	SUPERVIVENCIA 5 años
Bajo	0 - 1	9	21.95%	91%	75%	46%	80%	56%
Intermedio bajo	2	5	12.19%	71%	64%	45%	68%	44%
Intermedio alto	3	13	31.70%	56%	60%	41%	48%	37%
Alto	4 - 5	14	34.14%	36%	47%	37%	31%	21%
TOTAL		41	100%					
GRUPO DE RIESGO	# DE FACTORES DE RIESGO	RESULTADOS IPI INVESTIGACIÓN <60 años		EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO (PROYECTO ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL)				
		FA	FR	RTA AL TTO	SUPERVIVENCIA 2 años	SUPERVIVENCIA 5 años	SUPERVIVENCIA 2 años	SUPERVIVENCIA 5 años
Bajo	0	9	18%	92%	88%	86%	30%	83%
Intermedio bajo	1	16	32%	78%	74%	66%	79%	69%
Intermedio alto	2	15	30%	57%	62%	53%	59%	46%
Alto	3	10	20%	46%	61%	58%	37%	32%
TOTAL		50	100%					

Nota: Adaptado de Outcome According to Risk Group Defined by the International Index and the Age-Adjusted International Index. (Shipp, M. A. & Harrington, D. P. (1993))

Dentro de las características clínicas, las que se presentaron con mayor frecuencia fueron las adenopatías, seguidas por las visceromegalias y los síntomas B, donde la pérdida de peso fue el síntoma más representativo y uno de los principales motivos de consulta de los pacientes, siendo semejante a lo descrito (2,6,9).

Los LNH agresivos, se presentan con mayor frecuencia en la población investigada, predominando las neoplasias de células B. El subtipo histológico que tuvo mayor frecuencia de casos correspondió al Linfoma Difuso de células B grandes. Esto concuerda con lo descrito por los estudios investigados (4,7,9).

En cuanto al Índice Pronóstico Internacional los resultados obtenidos mostraron que la población en la cual es más frecuente esta patología corresponde a los pacientes menores de 60 años. El estado funcional determinado por la escala ECOG, donde se encontró la mayoría de los pacientes era el grado I. La etapa del tumor que se presentó con mayor frecuencia según la escala Ann Arbor fue la IV. En los subgrupos de riesgo, el catalogado como riesgo intermedio bajo, fue el que se presentó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes menores de 60 años; mientras que el grupo de riesgo alto fue el más frecuente en los mayores de 60 años. Los resultados de la investigación realizada en la ciudad de Cúcuta, son similares a los encontrados en la investigación realizada (5,6,10). Sin embargo muestra un comportamiento diferente al reportado en este mismo estudio donde para los pacientes mayores de 60 años el más representativo fue el intermedio alto.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de LNH en la región se presenta con similar frecuencia en ambos sexos, el grupo etario de mayor afectación fue el de 51-60 años; el lugar de origen y residencia del cual

provenía la mayor cantidad de población fue la zona oriental del departamento.

La principal manifestación clínica fue linfadenopatías y los síntomas de mayor frecuencia fueron los denominados "síntomas B. Los Linfomas agresivos fueron los de mayor frecuencia de los cuales las Neoplasias de células B representadas por los Linfomas Difusos de Células B grande fueron los de mayor asignación.

En cuanto al Índice Pronóstico Internacional y sus subgrupos, en el estudio realizado en la ciudad de Cúcuta, el riesgo alto fue el más frecuente en pacientes mayores de 60 años, mientras que en menores de 60 años el subgrupo de riesgo catalogado como intermedio bajo fue el más representativo.

AGRADECIMIENTOS

A las directivas y el personal administrativo de la E.S.E Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM), La Clínica de Cancerología del Norte de Santander (CCNS) y La Unidad Hematológica Especializada (UHE).

BIBLIOGRAFÍA

1. **American Cancer Society.** Signos y síntomas del linfoma no hodgkin. 2014. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/linfomanohodgkin/guadetallada/linfoma-no-hodgkin-early-signs-symptoms>.
2. **American Cancer Society.** Cancer Facts & Figures. 2015. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>
3. **Pardo C, Cendales R.** Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia. Instituto Nacional de cancerología. 2002-2006. 2010;1. p. 116. Disponible en:

- http://www.cancer.gov.co/instituto//files/libros/archivos/a9412b1cdffddfb228e09f7d31e9e124_Incidencia%20Estimada%20Y%20Mortalidad%202002-2006.pdf.
4. **Instituto Nacional de Cancerología.** Anuario Estadístico INC. 2011. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/instituto//files/libros/archivos/anuario_2011.pdf.
 5. **Shipp M, Harrington D.** A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. 1993;329:987-94. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199309303291402#Top=&t=articleTop>
 6. **Guevara N, Jaramillo P, Rendón J, Gaviria L.** Caracterización de factores pronósticos en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. Characterization of prognostic factors to diagnosis of patients with diffuse large B cell lymphoma. 2014;39(2):137-47. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v39n2/v39n2a09.pdf>
 7. **García C, Uribe C, Niño V, Salazar R, Vásquez P.** Linfomas no Hodgkin: Área metropolitana de Bucaramanga. Salud UIS. 2011;43(1):39-47. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/suis/v43n1/v43n1a07.pdf>
 8. **Uribe C, García C, Meza E, Camacho R, Acevedo D.** Linfomas Extranodales en el area metropolitana de Bucaramanga. UNAB. 2009;12(01):19-21. Disponible en: <http://revistas.unab.edu.co/index.php?journal=medunab&page=article&op=view&path%5B%5D=46&path%5B%5D=43>.
 9. **Alegría E, Grados J, Rodríguez D.** Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (Perú). Revista Peruna de Medicina Interna. 2012; 25(1):26-30. Disponible en: http://www.medicinainterna.org.pe/revista/revista_25_1_2012/rev_spmi_2012_1_trabajo_original_4.pdf
 10. **UZ B, Hernández G, Rodríguez M, Suárez LC, Duverger E.** Linfomas malignos: datos de un quinquenio en santiago de Cuba. 2010. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_14_9_10/san15910.htm.