



11218

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

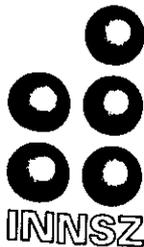
**VALIDACION DEL INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL
EN PACIENTES CON LINFOMAS NO HODGKIN ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRÁN
UN ESTUDIO RETROSPECTIVO**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN HEMATOLOGIA
QUE PRESENTA
JOEL ALBERTO BADELL LUZARDO**

2779/2

ASESOR. DR. XAVIER LÓPEZ KARPOVITCH



MEXICO, D.F.

ENERO 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

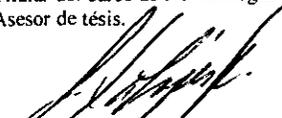


Dr. Luis Federico Oscanga Domínguez
Director de Enseñanza

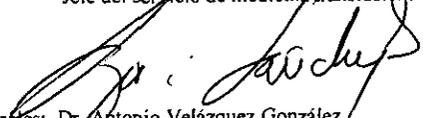
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SUBSECRETARIA DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.

Sinodales:

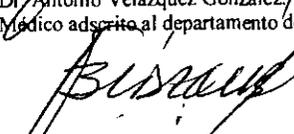
Presidente: Dr. Xavier López Karpovitch
Jefe del departamento de Hematología y Oncología
Titular del curso de Hematología
Asesor de tesis.



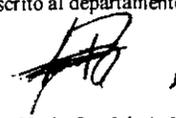
Secretario: Dr. Sergio Sánchez Guerrero.
Jefe del servicio de medicina transfusional.



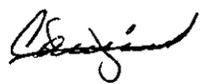
Vocales: Dr. Antonio Velázquez González.
Médico adscrito al departamento de Hematología y Oncología



Dra. Gabriela Hernández Rivera
Médico adscrito al departamento de Hematología y Oncología



Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández
Médico adscrito al departamento de Hematología y Oncología.



DEDICATORIA

*A Dios por una vez mas darme fuerza espiritual y salud para seguir adelante en mi proyecto de vida.

*A mis padres, fuente de inspiración, por que a pesar de estar en compañía de Dios, me dieron un gran ejemplo, incentivo y apoyo que siempre prevalecerá en mi.

*A mi esposa Martha por su comprensión, apoyo y paciencia en el largo camino de mi vida profesional y a mi hijos Andrea y Joel Alberto, por darme un principal motivo para llegar hasta el final.

*A mis hermanos y muy especialmente a mi también colega, Leonardo, por quien siento una gran nostalgia, dedico todo éste trabajo.

*A mi tío, Ramón, por su estímulo y ayuda en estos años.

*A mis suegros Fernando y Lourdes, por su apoyo acertado y oportuno.

*A mis compadres Dr. Jorge Cardoza Amador y Dr. Gilberto Unsong Beltrán por su desinteresada amistad.

*A mi asesor y maestro, Dr. Xavier López Karpovitch, por que llegué siendo internista y me voy siendo ademas, Hematólogo, de quien aprendí mística y respeto por ésta profesión.

*A los Dres: Gabriela Hernández Rivera, Antonio Velázquez González, Sergio Sánchez Guerrero , Eucario León Rodriguez y Gabriela Cesarman, por que de cada uno aprendí algo nuevo, y por su colaboración en mi entrenamiento .

*A Oscar Bolaños Haro por su ayuda técnica.

*A mi compañero Alfonso Monjardin Rochin.

INDICE

1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVO	6
3. MATERIAL Y METODO	7
Criterios de inclusion	7
Criterios de exclusion	7
Criterios operacionales	8
Clasificación de acuerdo al IPI	8
Análisis estadístico	9
4. RESULTADOS	10
5. DISCUSION	13
6. CONCLUSIONES	16
7. TABLAS	
Tabla 1	17
Tabla 2	18
Tabla 3	19
Tabla 4	20
Tabla 5	21
Tabla 6	22
8. FIGURAS	
Figura 1	23
Figura 2	24
Figura 3	25
Figura 4	26
9. BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de enfermedades malignas que hoy en día en los Estados Unidos de América (EUA) ocupan el sexto lugar de las neoplasias y, con excepción de Japón, ha habido un incremento notable en la incidencia de LNH en los últimos 10 años. Así, en los EUA el número de casos nuevos de LNH en 1998 fué de 55,000 ¹.

La clasificación de los linfomas ha recorrido un amplio camino desde los primeros intentos de Rappaport, en 1966, de agrupar a todos estos de acuerdo a sus características morfológicas ². En 1978 la clasificación de Rappaport es substituida por la de Kiel ³ la que combina características morfológicas, inmunológicas e incorpora el comportamiento clínico clasificando a los LNH en dos grandes grupos: bajo y alto grado de malignidad. En 1974 la clasificación de Lukes-Collins ⁴ hace mayor énfasis en el inmunofenotipo celular de la neoplasia y, en un esfuerzo para crear consenso entre todas las clasificaciones ya existentes, el Instituto Nacional de Cancer de los EUA se dió a la tarea de realizar una investigación multi-institucional misma que generó la clasificación "The Working Formulation"⁵ que ha probado tener mayor valor predictivo en comparación con los otros sistemas de clasificación, siendo ésta simple y objetiva, dividiendo a los LNH de acuerdo a su tipo histológico y comportamiento clínico, en linfomas de bajo, intermedio y alto grado de malignidad. Mas recientemente el grupo internacional de estudio de linfomas propuso la clasificación europeo-americana, (REAL) ⁶ que los agrupa de acuerdo a sus características histológicas, inmunológicas, genéticas y clínicas. Hasta el momento, parece claro que la identificación de variables taxonómicas relevantes está aun pendiente para contar con una clasificación ideal de los LNH ⁷.

Así como han cambiado las clasificaciones para los linfomas, al parecer las características clínicas de los LNH también han variado, ya que las presentaciones clínicas en estadios avanzados son cada día más agresivas, a pesar de que en algunos estudios se ha observado que el tiempo de diagnóstico se ha mantenido idéntico ⁷. Algunos de estos hallazgos no tienen una explicación satisfactoria; se ha especulado que el linfoma por ser una neoplasia de la edad adulta, generalmente avanzada, y debido a una mayor expectativa de vida en algunos países, es probable que la posibilidad de presentar linfomas se incremente, aunque esto no ha sido probado. En algunos grupos de población, como pacientes con SIDA, el número de enfermos con LNH es mayor, por lo que se ha especulado que existe mayor inmunodeficiencia en la población general como resultado de exposición crónica a contaminantes ambientales pero en esto tampoco hay consenso. ⁸

El empleo de esquemas de quimioterapia combinada ha mejorado el pronóstico de los pacientes con LNH de alto e intermedio grado de malignidad. Antes de 1965 estos linfomas, biológicamente agresivos, eran generalmente fatales; para los años setenta la quimioterapia combinada logró la curación de algunos pacientes ⁹. Ciertos regímenes lograron tasas de remisión completa (RC) de entre 41% a 55% ⁹. El desarrollo y uso de quimioterápicos de “tercera generación” incrementó la proporción de RC entre 55% a 84% y con Sobrevida (SV) a largo plazo del 50%. Estos resultados se obtuvieron como resultado de la utilización de dosis altas de quimioterapia. ⁹

En la década de los ochenta, el Memorial Hospital de la ciudad de Nueva York ⁹ encontró que los pacientes con linfomas de células grandes (linfoma histiocítico difuso de la clasificación de Rappaport), quienes tenían DHL elevada y

enfermedad voluminosa mediastinal o abdominal tenían un pobre pronóstico con quimioterapia convencional y sólo el 20% de los casos tuvieron sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 2 años. Se ha demostrado en varios estudios que las dosis intensivas de radioterapia y/o quimioterapia seguidas de autotrasplante de médula ósea en pacientes con LNH en primera RC es una buena opción terapéutica ya que resulta en 79% de SV a 49.2 meses de mediana de seguimiento. Mientras que la mediana de SV para aquellos pacientes trasplantados en recaída o que son refractarios a un primer esquema de quimioterapia es de únicamente 5.2 meses ¹⁰.

No obstante de la notable mejoría en la tasa de SV alcanzada con los tratamientos actuales muchos pacientes aun mueren por linfoma. Es por lo tanto necesario contar con índices pronósticos confiables y en particular reproducibles para identificar prospectivamente a los enfermos con alto riesgo de progresión del linfoma y por ende de fallecer, lo que tendría implicaciones terapéuticas importantes. Los pacientes de alto riesgo quienes no pueden ser tratados eficazmente con los esquemas actuales podrían beneficiarse con terapias experimentales, mientras que aquellos de bajo riesgo pueden continuar siendo tratados con quimioterapia convencional. Además, la identificación de grupos de riesgo podría ser de utilidad en la elaboración de nuevos esquemas de quimioterapia y tener impacto en la interpretación de los ensayos clínico-terapéuticos. ¹¹

En la actualidad, la estadificación de los pacientes con LNH se realiza a través de la clasificación de Ann Arbor, misma que, originalmente se diseñó para la enfermedad de Hodgkin. Esta clasificación toma en cuenta la distribución anatómica de la enfermedad nodal, por lo que el sistema de clasificación de Ann Arbor pierde especificidad para identificar variables pronósticas en particular en enfermos con

LNH agresivo. En estudios previos que incluyeron a un número relativamente pequeño de pacientes con LNH, ciertas características clínicas se asociaron de manera consistente con mal pronóstico como son: la edad al diagnóstico, presencia o no de síntomas B, desempeño físico, cifras de deshidrogenasa láctica (DHL), enfermedad nodal y extranodal, tamaño del tumor y estadio clínico de Ann Arbor. Estas características se considera reflejan el crecimiento del tumor y su potencial invasividad, la respuesta del paciente al tumor y la habilidad del enfermo a tolerar quimioterapia agresiva. Varios investigadores identificaron un grupo de variables clínicas que mostraron, en el análisis multivariado, significancia estadística y las emplearon para desarrollar modelos pronósticos capaces de identificar pacientes con alto riesgo de muerte ¹¹. Aunque las características clínicas en esos modelos difirieron, todos incluyeron el volumen y extensión de la enfermedad al diagnóstico. Para desarrollar un mejor modelo pronóstico para LNH agresivos, un grupo cooperativo de 16 instituciones de los EUA, Europa y Canadá participaron en un proyecto para la creación de un “índice pronóstico internacional (IPI) cuyos resultados se publicaron en 1993 ¹¹. Este estudio retrospectivo incluyó 2031 pacientes de todas la edades en el que se evaluaron al diagnóstico las siguientes variables: edad, estadio de la enfermedad (clasificación de Ann Arbor) ¹², DHL, desempeño físico con la clasificación del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG)¹³, enfermedad nodal y extranodal, identificandose cuatro grupos de riesgo con predicción de tasas de SV a 5 años de 73%, 51%, 43% y 26 %. En 1274 pacientes de 60 años o menos, un modelo ajustado a la edad empleando las mismas variables permitió también identificar cuatro grupos de riesgo con predicción de tasas de SV a 5 años de 83%, 69%, 46% y 32%. En ambos modelos el incremento de

riesgo de muerte se debió a baja tasa de RC y alta tasa de recaída. En ambos análisis se incluyó a la β -2-microglobulina (β 2), sin embargo el número de pacientes con este dato fué insuficiente lo que impidió incluirlo de manera definitiva dentro de los factores pronósticos¹⁴. Estos índices, el "IPI" y el "IPI ajustado a la edad", fueron significativamente más específicos que la clasificación de Ann Arbor para predecir SV a largo plazo, y por tanto se recomienda su empleo en el diseño de ensayos terapéuticos.

OBJETIVO

Validar el índice pronóstico internacional en pacientes con linfoma no Hodgkin de grado intermedio y alto de malignidad diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de LNH registrados en el archivo de informática del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido entre Agosto 1985 y Enero 1999.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Pacientes de cualquier edad y sexo.
- 2) Enfermos con diagnóstico histológicamente comprobado de LNH de grado intermedio o alto de malignidad, de acuerdo a la clasificación de la Working Formulation, (tabla 6).
- 3) Pacientes que recibieron alguno de los siguientes esquemas de quimioterapia: CHOP¹⁵, CHOP-BLEO¹⁶, MACOP-B¹⁷ u otros esquemas que incluyeran un antraciclíco.
- 4) Que al diagnóstico los expedientes de los enfermos contaran con la siguiente información: sexo, edad, estadio clínico de Ann Arbor¹² incluyendo presencia de síntomas B, tamaño del tumor (> o <10 cm), desempeño físico de acuerdo a la escala del ECOG¹³, extensión topográfica de la enfermedad nodal y extranodal, DHL en suero (valores de referencia 109-197 U/ml), albúmina en suero (valores de referencia 3.6-5 mg/dl) y β_2 en suero (valores de referencia 1.2-2.5 mg/l).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes con LNH de bajo grado de malignidad.
- 2) Enfermos con infección por VIH.
- 3) Pacientes con trasplante renal.

CRITERIOS OPERACIONALES

Respuesta completa fue definida como la desaparición de toda la evidencia clínica de enfermedad y normalización de todos los valores de laboratorio y estudios de imágenes después del tratamiento.

Respuesta parcial se definió por la disminución de al menos 50% de la evidencia clínica de enfermedad y/o valores de laboratorio y estudios de imágenes después del tratamiento.

Falla al tratamiento: aquellos pacientes que no entraron en ninguna de las categorías anteriores.

Supervivencia global, se refiere al tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de la última consulta de seguimiento o fallecimiento del paciente.

Supervivencia libre de enfermedad, se definió como el el lapso de tiempo en que un paciente estuvo sin enfermedad una vez alcanzada la remisión completa, hasta la fecha de su recaída, si es que la tuvo, última consulta de seguimiento o fallecimiento.

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL

Los casos se clasificaron en riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto en base a las siguientes variables: edad (< o > 60 años), estadio de Ann Arbor (I-II o III-IV), sitios extranodales afectados (< o > 1 sitio), desempeño físico de ECOG (0-1 o > 2) y DHL (normal o anormal).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional. Las variables clínicas y de laboratorio se analizaron con la prueba exacta de Fisher. La SV y la SLE se calcularon con la prueba de Kaplan-Meier y las diferencias entre grupos de riesgo se analizaron con la prueba de log-rank. El valor de “p” que se consideró estadísticamente significativo fue $< \alpha$ 0.05.

RESULTADOS

En el periodo del estudio se revisaron 230 expedientes de pacientes con LNH y 76 de estos cumplieron con los criterios de inclusión y entraron en el análisis, de tal forma que se excluyeron 154 expedientes por la siguientes causas: 32 pacientes con HIV, 4 pacientes con transplante renal, 43 pacientes con linfomas de bajo grado de malignidad y 75 pacientes que no tenían expediente completo, es decir no tenían algunas de las variables incluidas en el punto 4 de los criterios de inclusión, requisito imprescindible para la aplicación del IPI. El esquema CHOP se administró a 42 enfermos, MACOP-B a 15, CHOP-Bleo a 10 y, 9 pacientes recibieron otros regímenes de quimioterapia conteniendo algún antracíclico. Todos los esquemas de quimioterapia se aplicaron de acuerdo a las dosis y lapsos entre ellas propuestas en los trabajos originales, cuya referencia se comentó en los criterios de inclusión. Sólo a 3 pacientes les fue omitida una o mas dosis de doxorrubicina por enfermedad cardíaca de base. Las características demográficas, clínicas, de estadificación y laboratorio, al diagnóstico, de los enfermos incluidos en el análisis se muestran en la Tabla 1. El 57% de los casos correspondieron al sexo masculino, cerca de una cuarta parte de los pacientes eran mayores de 60 años y el 37% de los enfermos mostraron desempeño físico entre 2 a 4. De acuerdo a la clasificación de Ann Arbor, 63% de los pacientes estaban en estadio III o IV y más del 80% de los casos presentaron síntomas B. Se encontró que el 37% de los enfermos tenían enfermedad voluminosa (tumor >10 cm). La presencia de enfermedad extranodal en un sólo sitio se identificó en 43 pacientes contra 13 que la presentaron en más de un sitio y en 20 casos no se evidenció afección extranodal. Los órganos más frecuentemente afectados por linfoma fueron: tracto gastrointestinal, médula ósea, bazo, hígado, sistema nervioso central y pulmón. Se encontró

DHL elevada en el 64% de los casos y la hipoalbuminemia se identificó en el 58 % de los enfermos. Únicamente a 25 pacientes se les practicó cuantificación de $\beta 2$ en suero y se encontró elevada en 14 de ellos.

La SV de los 76 pacientes de acuerdo a las características demográficas, clínicas y de laboratorio se muestran en la Tabla 2, donde se observa que las 5 variables de mejor pronóstico de acuerdo al IPI, además del sexo femenino, la ausencia de síntomas B, cifras de albúmina normal y tumores menores de 10 centímetros, alcanzaron mayores curvas de supervivencia que las variables adversas de acuerdo al IPI y aquellos con sexo masculino, con síntomas B y tumores mayores de 10 centímetros. De estas diferencias en SV sólo el estadio clínico alcanzó significado estadístico ($p < 0.05$). Las diferencias en las medianas de SV en desempeño físico, sitios extranodales y en DHL fueron notables. La mediana SV en los 76 enfermos fue 24 meses, respectivamente. La mediana en meses de seguimiento de los pacientes en general fue de 13 y el estado de los pacientes al final del seguimiento fue : 31 pacientes vivos sin enfermedad, 5 vivos con enfermedad, 12 pacientes fallecieron con enfermedad, 3 pacientes fallecieron sin enfermedad, y 25 pacientes perdidos, de ellos 10 perdidos con enfermedad y 15 perdidos sin enfermedad.

El 59% de los pacientes (45 de 76) alcanzaron RC y en la Tabla 3 se muestra el impacto de las diferentes variables demográficas, clínicas y de laboratorio en la RC, SLE y SV de aquellos que lograron la RC. Es evidente que la proporción de casos que alcanzaron una tasa menor de RC fueron los enfermos con variables adversas, *v. gr.*, género masculino, edad > 60 años, desempeño físico entre 2 a 4, presencia de síntomas B, estadio clínico III y IV, tumor > 10 cm, > 1 sitio extranodal afectado y DHL elevada. De estas únicamente el número de sitios extranodales afectados tuvo diferencia estadísticamente significativa

($p < 0.05$). De igual forma, las variables adversas también acortaron la SLE y SV de los enfermos que lograron la RC,

pero sólo la presencia de síntomas B y los estadios clínicos III y IV en la SLE alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Las medianas de SLE y SV de los 45 pacientes con RC fueron de 22 meses y 31 meses, respectivamente

De acuerdo a los criterios del IPI para establecer grupos de riesgo (tabla 4) se identificaron 24 (31%) pacientes con riesgo bajo (puntuación 0 a 1), 31 (41%) con riesgo intermedio bajo (2 puntos), 15 (20%) con riesgo intermedio alto (3 puntos) y 6 pacientes (8%) con riesgo alto (4 a 5 puntos). La Figura 1 muestra las curvas de SV de los 76 enfermos de acuerdo al grupo de riesgo: bajo 24 meses, intermedio bajo 22 meses, intermedio alto 16 meses y alto 7 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar cada una de las curvas de SV entre sí. Las medianas de SLE en los 76 enfermos clasificados de acuerdo al riesgo; bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto fueron de 14, 5, 6 y 0 meses, respectivamente (Figura 2). El análisis de las curvas de SLE no mostró diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a los pacientes en RC, (tabla 5) estos quedaron distribuidos de la siguiente forma: riesgo bajo 19 enfermos (42%), intermedio bajo 15 pacientes (33%), intermedio alto 9 enfermos (20%) y riesgo alto 2 pacientes (4%). Las medianas de SV en los enfermos que alcanzaron la RC fueron de 42, 34, 16 y 11 meses de acuerdo al riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto, respectivamente (Figura 3). Las medianas de SLE por grupo de riesgo de 18 meses (bajo), 24 meses (intermedio bajo), 7 meses (intermedio alto) y 1 mes (alto) se muestran en la Figura 4. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) cuando se compararon las curvas de SV y SLE entre los grupos de riesgo intermedio bajo y riesgo alto.

DISCUSIÓN

El propósito del presente estudio fue validar el IPI ⁵ en pacientes con LNH de grado intermedio y alto de malignidad diagnosticados y tratados en el Instituto. El IPI evalúa, al diagnóstico, la carga tumoral del enfermo a través del estadio clínico (clasificación de Ann Arbor), número de sitios extranodales afectados y cifras de DHL en suero, la respuesta del paciente ante el tumor mediante el desempeño físico (escala ECOG), así como, la capacidad del paciente de tolerar quimioterapia agresiva a través de la edad y el desempeño físico.

En el análisis univariado no se observaron diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de alcanzar RC al establecer subgrupos de acuerdo a las características demográficas, clínicas y de laboratorio, excepto en el caso de enfermedad extranodal (Tabla 3). Las curvas de supervivencia, por otro lado, mostraron significancia estadística en la variable estadio clínico para la SV en todos los pacientes y para la SLE de los pacientes en RC y la variable síntomas B para SLE de los pacientes en RC (Tablas 2 y 3). Pensamos que más que una falta de verdadera correlación estadística esto puede deberse al pequeño número de casos incluidos al momento de establecer el análisis por subgrupos.

En el análisis multivariado se incluyeron las mismas cinco variables del trabajo original del IPI (tablas 4 y 5) que mostraron ser estadísticamente significativas en el análisis univariado. Es así que los 76 pacientes incluidos en nuestro estudio mostraron curvas de SV inversamente proporcionales al número de variables involucradas, sin embargo, sólo mostró tener impacto en la SV ($p < 0.05$) el estadio clínico según la clasificación de Ann Arbor para los enfermos en RC tanto en la SV como en la SLE (Figuras 3 y 4) y para los de grupo de riesgo intermedio bajo y riesgo alto de acuerdo al IPI. Así entonces basado en lo anterior se puede decir que el IPI se valida sólo en lo referente a la variable estadio clínico,

esto puede ser debido a que de éstas cinco variables incluidas en el análisis multivariado, sólo una mostró ser estadísticamente significativa en el univariado, pero también puede jugar algún papel el poco número de pacientes, en vista que como ejemplo, al realizar el análisis, la curva de SV y el test de log-rank del grupo de alto riesgo, en los enfermos en RC, sólo quedó representado por 2 pacientes. Además la muestra una vez aplicados los criterios de exclusión quedó representada por un 50% aproximadamente de los expedientes registrados, sin tomar en cuenta los pacientes con HIV, trasplante renal y linfomas de bajo grado que por sus características peculiares en cuanto a fisiopatología, evolución clínica, pronóstico y tratamiento es imposible incluirlos en el análisis. La presencia de síntomas B aunque demostró alguna significancia estadística en el análisis univariado (Tablas 3) no fue incluido en el análisis de múltiples variables ya que la intención de nuestro estudio fue validar el IPI y no el de realizar un índice propio a nuestra institución, pero que si podría dar lugar a la realización de un siguiente trabajo.

Es de hacer notar que existen estudios que al menos, para linfomas de alto grado han fallado en la validación del IPI, en estos casos esto se debió, según el propio autor quien hace referencia a este artículo, a la inclusión de poco número de pacientes y al hecho que en el caso de linfomas linfoblásticos la edad de los pacientes es la correspondiente a grupos jóvenes.^{10 16} En nuestros pacientes con linfoma linfoblástico aunque no podemos establecer conclusiones al respecto por el poco número de pacientes, ya que sólo fueron tres casos, parece también existir pérdida de significancia del IPI, ya que estos, aunque fueron de pobre pronóstico de acuerdo al IPI han mostrado buena evolución con una SV y SLE en meses de 56 y 23 respectivamente, bajo tratamiento con quimioterapia sólo, con esquemas para leucemia aguda linfoblástica, pero consideramos que son insuficientes estos resultados para segregar a este grupo de enfermos sin ofrecerles una mejor opción terapéutica ya que

otros estudios demuestran que estos pacientes si se benefician de tratamiento alternativo ^{4 26}
^{27 28 29} .

Si tomamos en cuenta que la finalidad de estratificar grupos de riesgo es la de identificar pacientes que se beneficien con TACH ó algún otro tratamiento alternativo, como lo han demostrado algunos estudios, es interesante y da valor el realizar este trabajo con objeto de identificar en nuestra población a enfermos con LNH de pobre pronóstico y ofrecerles una mejor opción terapéutica. Sin embargo, es pertinente hacer notar que a partir de 1993 algunos estudios han fallado en comprobar la superioridad del TCH sobre la quimioterapia sólo, lo que motivó la realización del segundo consenso internacional en TCH ¹⁷ concluyendo que por el momento las recomendaciones generales para el empleo de TCH son: pacientes en primera o subsecuente recaída quimiosensible, enfermedad refractaria primaria y los de riesgo intermedio y alto de acuerdo al IPI ^{18 19 20 21} . Finalmente estos autores recomiendan el autotransplante de células tallo periféricas con movilización sobre el alotransplante. ^{22 23 24 25}

Por otro lado, es probable que la baja supervivencia y supervivencia libre de enfermedad encontrada en los pacientes en nuestro estudio, al compararla con otras series, sea debido al menos en parte, a que 30% de nuestros pacientes se catalogaron como perdidos al momento de hacer el análisis, de estos, 20% como perdidos sin enfermedad.

Para concluir es posible que combinando otras variables como síntomas B, albúmina y β -2 podría mejorarse la especificidad de un índice pronóstico propio en la identificación de grupos de riesgo que se beneficiarían de tratamientos alternativos.

CONCLUSIONES

1. La falta de significancia estadística en el análisis univariado se debe al poco número de casos mismos que, se dispersan aun más al establecer subgrupos, lo que podría también ser causa de la subsecuente falta de significancia estadística en el análisis multivariado.
2. La presencia de enfermedad extranodal es variable adversa para alcanzar RC.
3. El IPI en nuestros pacientes con LNH de grado intermedio y alto de malignidad se valida únicamente en la variable correspondiente al estadio clínico.
4. Es necesario mejorar el seguimiento a largo plazo de nuestros pacientes con LNH puesto que la falta de información en el expediente clínico nos llevó a excluir a muchos de ellos y a incluir en el análisis como perdidos a otros, lo que pudo incidir directamente en la baja supervivencia mostrada en nuestros pacientes al compararlas con otras series.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes.

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	43 (57)
Femenino	33 (43)
Edad	
<60 años	58 (76)
>60 años	18 (24)
Desempeño físico	
0: Activo total	10 (13)
1: Ambulatorio	38 (50)
2: En cama < 50%	22 (29)
3: En cama > 50%	5 (7)
4: En cama completamente	1 (1)
Síntomas B	
Ausentes	11 (14)
Presentes	64 (84)
Desconocido	1 (1)
Estadio clínico	
I	6 (8)
II	22 (29)
III	28 (37)
IV	20 (26)
Tamaño del tumor	
>10 cm.	28 (37)
<10 cm.	47 (62)
Desconocido	1 (1)
Localización extranodal	
Gastrointestinal	20 (26)
Médula ósea	15 (20)
Bazo	9 (12)
Hígado	8 (10)
Pulmón	4 (5)
Sistema nervioso central	4 (5)
Ninguna	20 (26)
Sitios extranodales afectados	
Ninguno	20 (26)
1 sitio	43 (56)
> 1 sitio	13 (17)
Deshidrogenasa láctica	
Normal	27 (36)
Elevada	49 (64)
Albúmina	
Normal	29 (38)
Baja	44 (58)
Desconocido	3 (4)
Beta-2-microglobulina	
Normal	11 (15)
Elevada	14 (18)
Desconocido	51 (67)

Tabla 2. Supervivencia (SV) de todos los pacientes de acuerdo a las características demográficas, clínicas y de laboratorio. Análisis univariado.

	(n)	(SV) mediana en meses
Sexo		
Masculino	43	16
Femenino	33	24
Edad		
<60 años	58	24
>60 años	18	14
Desempeño físico		
0-1	48	27
2-4	28	11
Síntomas B		
Ausentes	11	42
Presentes	64	18
Estadio clínico		
I-II	28	15*
III-IV	48	18
Tamaño del tumor		
<10 cm	47	24
>10 cm	28	16
Sitios extranodales afectados		
<1	43	18
> 1	13	23
Deshidrogenasa láctica.		
Normal	27	30
Elevada	49	18
Albúmina		
Normal	29	38
Baja	44	18

*p<0.05

Tabla 3. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia (SV) de los pacientes que alcanzaron remisión completa (RC) en relación a la características demográficas, clínicas y de laboratorio. Análisis univariado.

	n	RC %	SLE (mediana en meses)	SV (mediana en meses)
Sexo				
Masculino	24	55	23	34
Femenino	21	64	18	30
Edad				
<60 años	37	64	22	27
>60 años	8	44	18	34
Desempeño físico				
0-1	31	64	22	42
2-4	14	50	11	24
Síntomas B				
Ausentes	7	64	45*	50
Presentes	37	58	18	30
Estadio clínico				
I-II	19	68	23*	42
III-IV	26	54	16	30
Tamaño del tumor				
<10 cm	30	64	18	30
>10 cm	15	54	22	38
Sitios extranodales afectados				
1 sitio	28	65*	16	30
> 1 sitio	3	23	11	24
Deshidrogenasa láctica				
Normal	19	70	24	42
Elevada	26	53	18	29
Albúmina				
Normal	17	59	27	47
Baja	27	61	18	29

*p<0.05

**Tabla 4. Supervivencia de acuerdo al IPI
(mediana meses). Análisis multivariado.**

		Todos los pacientes			
		Grupos (n) pac	SLE	SG	60M
		Todos	Todos	Todos	SG
BAJO	0-1	24(32%)	14	24	20.8%(5)
INT	2	31(40%)	5	22	9.6%(3)
BAJO					
INT	3	15(20%)	6	16	0
ALTO					
ALTO	4-5	6 (8%)	0	7	16.6%(1)
TOTAL		76(100%)			

Tabla 5. Supervivencia de acuerdo al IPI (mediana meses). Análisis multivariado.

		Pacientes en remisión completa					
		SLE	SG	60M	60M	SG	SLE
GRUPOS	(n) PAC	RC	RC	SG	SG	RC	RC
BAJO	0-1	19(43%)	18	42	36.8%(7)	21%(4)	
INT BAJO	2	15(33%)	24	34	6.6%(1)	6.6%(1)	
INT ALTO	3	9 (20%)	7	16	0	0	
ALTO	4-5	2 (4%)	1	11	0	0	
TOTAL		45(59%)					

Tabla 6. Clasificación “Working Formulation” para linfomas no Hodgkin.*

Grado bajo

- A. Linfoma de linfocitos pequeños bien diferenciados.
- B. Linfoma folicular de células pequeñas hendidas.
- C. Linfoma folicular mixto de células pequeñas hendidas y células grandes, difuso.

Grado Intermedio

- D. Linfoma folicular de células grandes, difuso.
- E. Linfoma de células pequeñas hendidas, difuso.
- F. Linfoma de células grandes y pequeñas (mixto), difuso.
- G. Linfoma de células grandes hendidas con o sin esclerosis, difuso.

Grado alto

- H. Linfoma inmunoblástico de células grandes
- I. Linfoma linfoblástico, convoluto o no convoluto.
- J. Linfoma de células pequeñas no hendidas, Burkitt.

Misceláneos

- Compuesto.
- Mycosis fungoide.
- Histiocítico.
- Plasmacitoma extramedular.
- No clasificable.
- Otros

*Referencia No. 5

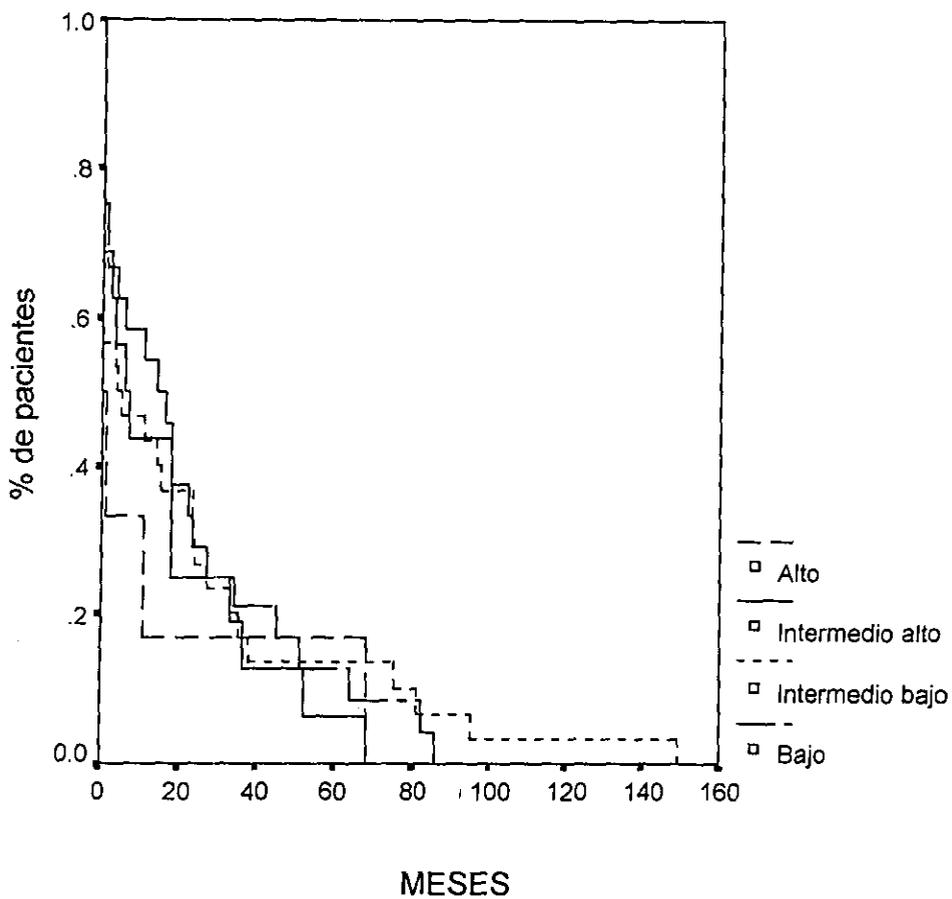


Figura 1. Supervivencia de todos los pacientes de acuerdo al IPI

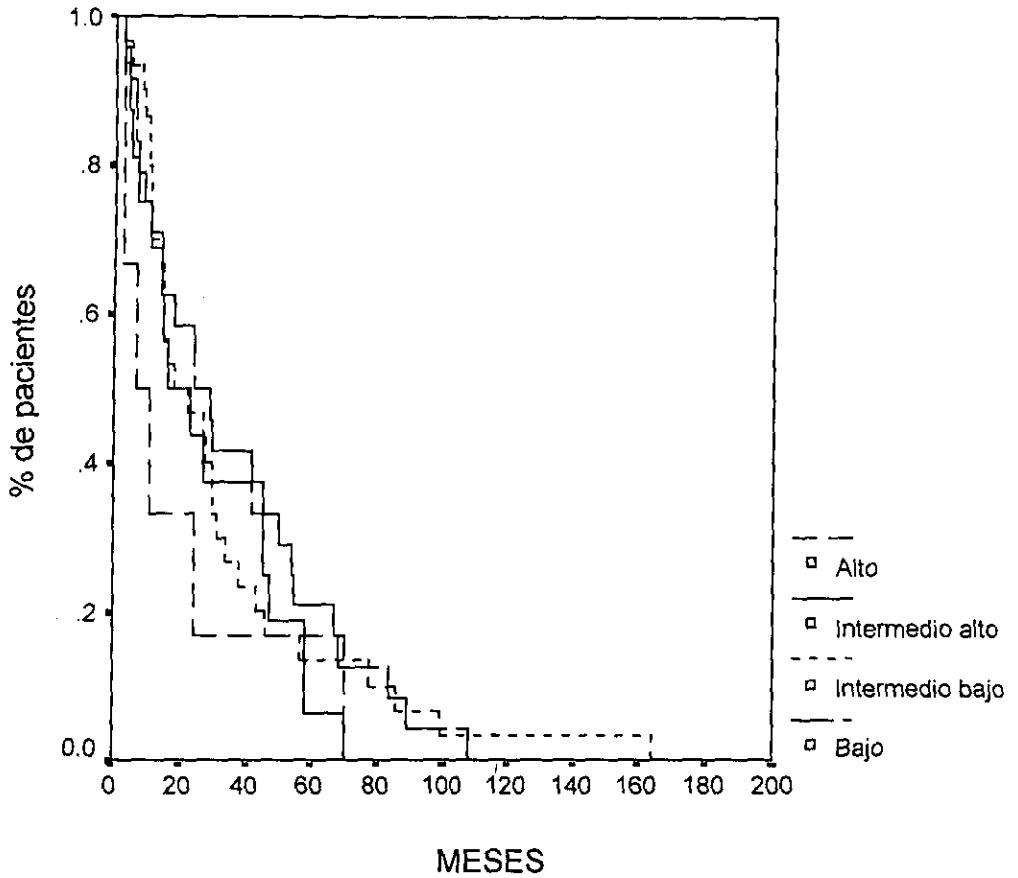


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad de todos los pacientes de acuerdo al IPI

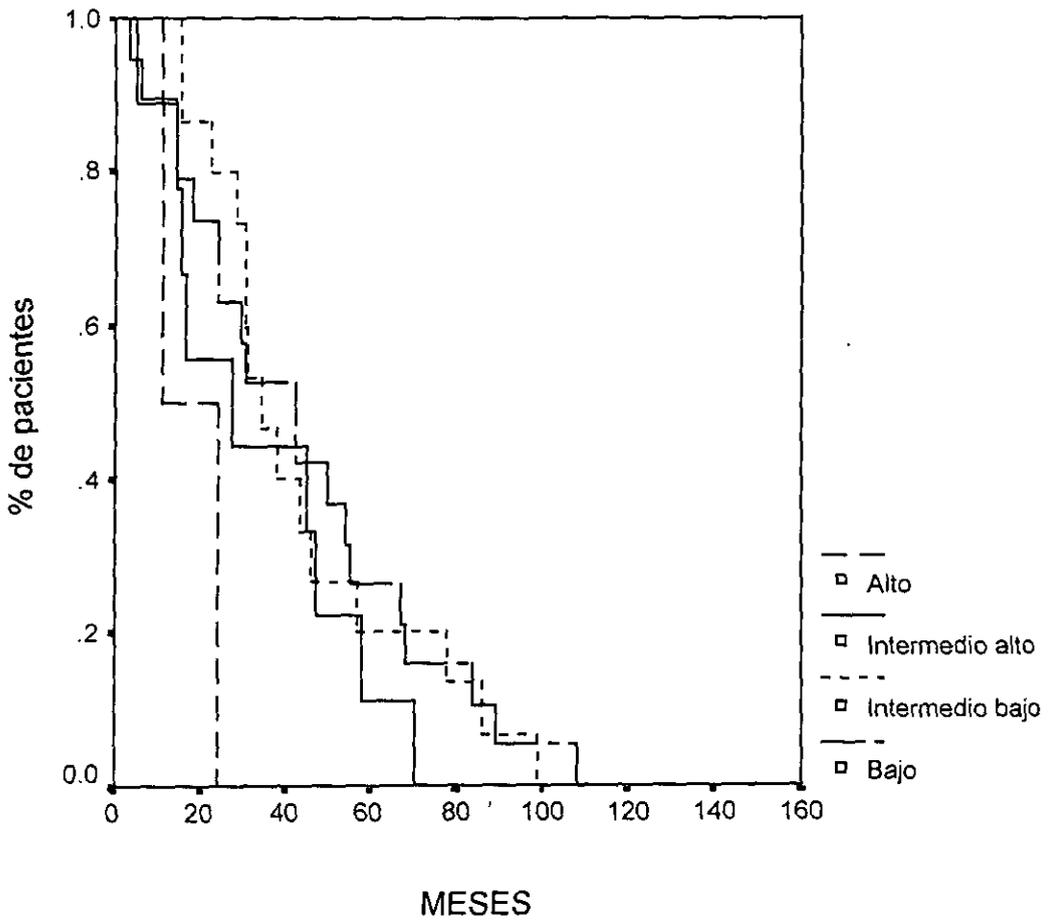


Figura 3. Supervivencia de los pacientes en remisión completa de acuerdo al IPI

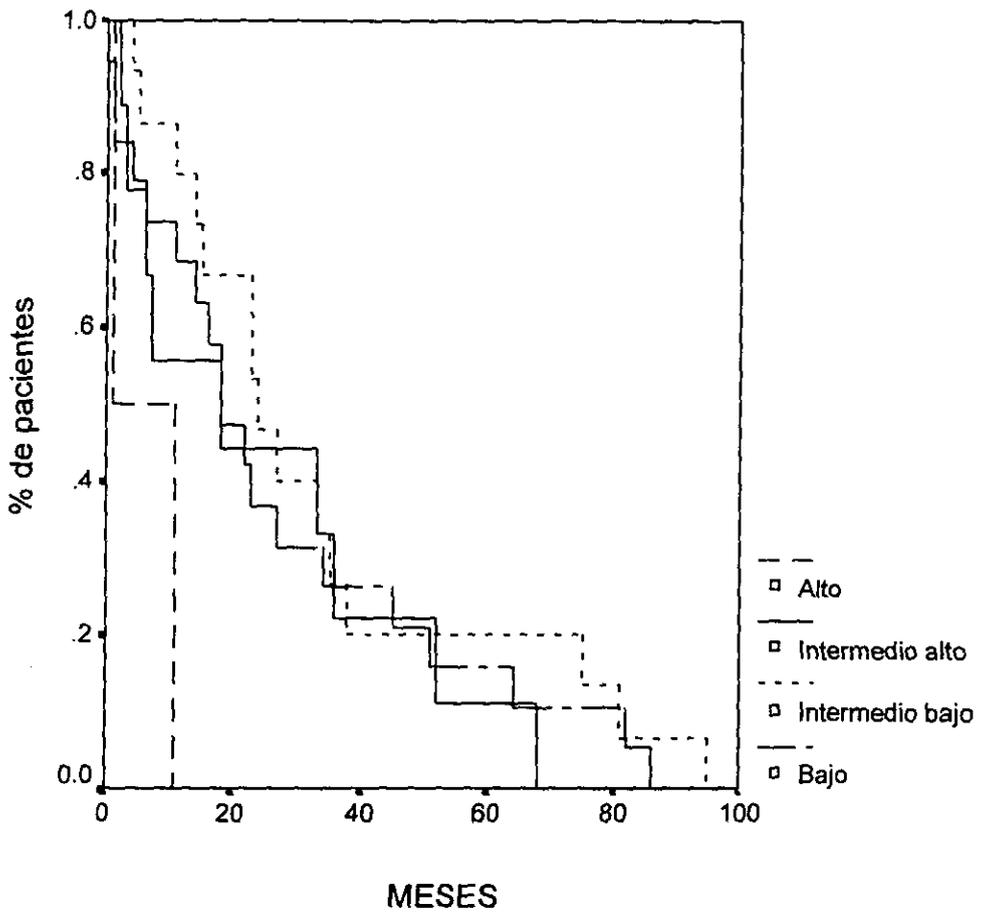


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes en remisión completa de acuerdo al IPI

BIBLIOGRAFIA

1. Donnal Thomas E . Hematopoietic Cell Transplantation, Blacwell Science. Second Edition. 1999.
- 2.-Rappaport H. Tumors of hematoietic system. Sec 3, fasc. 8 of atlas of tumor pathology. Washington, DC; Armed forces institute of pathology 1966.
- 3.-Lenner K, Mohri N, Stein H, Kaiserling E. The histopathology the malignant lymphoma. British Journal hematology 1975 31:193 suppl.
- 4.-Lukes R, Collins R. Immunologic Characterization of human malignant lymphomas. Cancer 1974 , 34:1488.
- 5.The Non-Hodgkin Lymphoma Pathologic Clasificaction Project. National Cancer Institute Sponsored Study of Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas. Cancer 1982 49:2112.
6. Harris N L, Jaffe E, Stein H, Bank P, Chan J, Cleary M. et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From The International Lymphoma Study Group. Blood 1994 84:1361.
7. William, Hematology, Mc Graw Hill 5th Ed. 1995.
8. Ruiz Arguelles G. Fundamentos de Hematología, Editorial Panamericana. Segunda Edición
9. Mc Master M, Greer J, Wolff S, Johnson D, Greco A. Results of Treatment With High Intensity, Brief Duration Chemotherapy in Poor Prognosis Non-Hodgkin's Lymphoma. Cancer 1991 68:233.

10. Gulatti S, Shank B, Black P, Yopp J, Koziner B, Straus D, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation for Patients With Poor-Prognosis Lymphoma. *J Clin Oncol* 1988 6:1303.
11. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project. A Predictive Model For Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. *N Engl J Med.* 1993 329:987.
12. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee of Hodgkin Disease Staging Classification for the non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer treat Rep* 1977; 61:1023.
13. Conill C. Performance Status Assessment in cancer patients. *Cancer* 65:1864 1990.
14. Swan F, Velázquez W, Tucker S, Redman J, Rodriguez M, McLaughlin P, et al. A New Serologic Staging System For Large Cell Lymphomas Based in initial B2-Microglobulin and Lactate Dehydrogenase Levels. *J Clin Oncol* 1989 7:1518
15. McKelvey, E.M . hidroxidaunorrubicin combination chemotherapy in non-Hodgkin lymphomas. *Proc Amer Soc Clin Oncol* ; 1975 16:223. }
16. Rodriguez Velazquez et al. Combination chemotherapy (CHO-BLEO) in advanced (Non-Hodgkin's) malignant lymphoma. *Blood* ; 49: 325-33. 1977.
17. Klimo P, Connors J. MACOP-B Chemotherapy for the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Ann Intern Med*, 102, 596-602. 1985
18. Armitage J, Weisenburger D. New Approach to Classifying Non-Hodgkin's Lymphomas: Clinical Features of the Major Histologic Subtypes. *J Clin Oncol* 1998 16:2780.

19.-Jhonston L, Horning S. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Non-Hodgkin's Lymphoma. Hem Cl NA 1999 13: 889.

20.-Coleman C, Picozzi V, Cox R et al. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adult. J Clin Oncol 1986 4:1628.

21.- Milpied N, Ifrah n, Kuentz M Maraninchi D, Colombat P, Blaise D Harousseau J.L. Bone marrow transplantation for adult poor prognosis lymphoblastic lymphoma in first complete remission. British Journal of Hematology 1989 72:82 .

22.-Verdonck L, Dekker A, Van kempen M, Punt K, Van Unnik J, van peperzeel H, et al. Intensive Cytotoxic Therapy Followed by Autologous Bone Marrow Transplantation for Non.Hodgkin's Lymphoma of High-Grade Malignancy. Blood 1985 65:984.

23.-Verdonck L, Dekker A, de Gast G, Lokhorst H, Nieuwenhuis K. et al Autologous Marrow Transplantation for Adult poor-Risk Lymphoblastic Lymphoma in First Remission. J Clin Oncol 1992 10:644.

24.-Shipp M, Antman A,Carroll G, Hagenbeek M, Montserrat E, Radford J . et al. International Concensus Conference on High-dose therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: report of de Jury. J Clin Oncol 1999 17:423.

25.-Phillip,Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-hodgkin lymphoma. N Engl J Med 1995 333:1540.

ESTRATÉGIA DE INVESTIGACIÓN
EN LA NEUROLOGÍA

- 26.-Bosly A, Sonet A, Salles G, et al. Superiority of late over early intensification in relapsing/refractory aggressive non Hodgkin lymphoma: a randomized study from the GELA: LNH RP 93. *Blood* 1997 90:594 (suppl 1).
- 27.-Phillip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adult with intermediate-grade or high grade non hodgkin lymphoma. *N Engl Med* 1987 316:1493.
- 28.-Schmitz N, Linch D, Dreger P, et al. Randomized trial of filgrastin-mobilises periferal blood progenitor cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation en lymphoma patients. *Lancet* 1996 347:353.
- 29.-Verdonck LF, Van Putten WL, Hagenbeek A, et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1995 332:1045.
- 30.-Damiani D, Fanin R, Silvestri F, et al. randomized trial of autologous filgrastin-primed bone marrow transplantation versus filgrastin-mobilized periferal blood stem cell trasplantation in lymphoma patients. *Blood* 1997 90:36.
- 31.-Gribben J, Freedman A, Neuberg D, et al. Immunologic purging of marrow assesed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1991 325:1525.
- 32.-Williams C, Goldstone A, Pearce R, et al. Purgin the bone marrow in autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma: A case-matched comparison with unpurged cases by European Blood and Marrow Transplant Lymphoma Registry. *J Clin Oncol* 14:2454 1996.