

A. MORALES

Cirugía cardiaca en ancianos

Cardiac surgery in the elderly

Ver artículo: página 118

Dr. Alexander Morales Erazo: Médico Internista y Geriatra, Universidad de Caldas. Docente de Geriatria, Universidad de Nariño. Maestrando en Epidemiología, Universidad CES – Universidad Mariana. Pasto (Colombia).
E-mail: alexandermoraleserazo@gmail.com

Es indudable, que con el aumento de la población geriátrica y su consiguiente transición epidemiológica, independiente de la especialidad en la cual nos desempeñemos tendremos que enfrentar los diferentes retos que plantea el anciano y abordar de forma óptima todos los aspectos que entraña la complejidad de estos pacientes, me refiero a lo estrictamente clínico y de forma adicional, la repercusión emocional, cognitiva, social y ambiental.

Si en el enfoque del paciente anciano, se pierde esta perspectiva global, los resultados finales no serán los ideales. Ésto se deriva de lo que se llamaría “la manera de enfermar del anciano”, en donde a diferencia del paciente más joven, se tiene de base los cambios fisiológicos relacionados a la edad, a los que se suman pequeñas noxas a diferentes niveles, las cuales por sí solas no representan una amenaza, pero que con su efecto aditivo explican el desenlace.

Las enfermedades crónicas no transmisibles, marcan la carga de enfermedad para la población geriátrica (1), siendo de las más frecuentes la cardiopatía isquémica. Vale la pena mencionar que 25% de la población mayor de 75 años sufre de síntomas de enfermedad cardiovascular (2). En este sentido, resulta muy interesante el artículo del Dr. Etayo y colaboradores, en el cual abordan uno de los temas quizá más mitificados en la atención del anciano, sobre el cual tradicionalmente se ha tenido una mirada sombría y que ha conducido a que sean sistemáticamente excluidos, teniendo como único argumento su edad cronológica (3). De hecho, en los años ochenta, el ser anciano ya era una contraindicación absoluta para procedimientos diagnósticos como cateterismo cardiaco, en caso de enfermedad coronaria, peor aún para los tratamientos (4). Sin embargo, esto ha cambiado y la proporción de pacientes ancianos sometidos a cirugía cardiaca aumenta año tras año. Los desarrollos tecnológicos en protección miocárdica, técnica quirúrgicas, circulación extracorpórea y anestesia, permiten hacerlo de una forma segura.

La mortalidad intrahospitalaria en ancianos sometidos a cirugía cardiaca está en el mismo rango que pacientes jóvenes (5). Se ha comparado pacientes ancianos con enfermedad coronaria inestable sometidos a cirugía de revascularización miocárdica versus tratamiento conservador, encontrando una tasa de supervivencia a tres años de 77% versus 55%, respectivamente (6, 7). Resultados similares se han expuesto para el reemplazo valvular aórtico (8). La cirugía en la válvula mitral ha sido más controvertida en el anciano, sin embargo recientes estudios indican un efecto favorable (9).

Más allá de los beneficios sobre morbilidad y mortalidad, es relevante la mejoría de los síntomas, traducida en mejoría de la calidad de vida, menos estados depresivos y mejor funcionalidad global (10).

No obstante, es un deber mencionar el otro lado de la moneda y es que estos pacientes tienen aún un alto riesgo de morbilidad, mortalidad temprana y altos costos (11-12). Esto explica la tendencia a actitudes extremadamente conservadoras. Los factores que más pesan como marcadores de malos resultados son el número de comorbilidades, en particular falla renal, ECV previa, cirugía valvular previa y pobre estado clínico (13).

Desde el punto de vista de la geriatría, tiene más valor al escoger los pacientes el concepto de “envejecimiento biológico”, que se asimila al estado funcional previo al procedimiento, el cual refleja la reserva fisiología que tiene el paciente para resistir el embate homeostático al cual es sometido con la cirugía, además de la habilidad para recuperarse y rehabilitarse.

En conclusión, la cirugía cardiaca ha mostrado ser claramente beneficiosa en ancianos, independiente de su edad cronológica, la clave está escoger bien el paciente, aplicar los protocolos completos y realizar una buena valoración funcional previa, que nos asegure que los beneficios superan los riesgos.

Referencias

1. **World Health Organization.** The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, World Health Organization, 2008.
2. **Wiedemann D, Bernhard D.** The Elderly Patient and Cardiac Surgery – A Mini-Review *Gerontology* 2010; **56**: 241–249
3. **Etayo EH, González FI, Florian MC, Chacón A.** Cirugía cardíaca en ancianos. Epidemiología, calidad de vida, y funcionalidad postoperatoria. *Acta Med Colomb* 2014; **39**: 118–123.
4. **Schettler G.** Medicina Interna. Libro de texto. Thieme, Stuttgart, Germany, 1984.
5. **Zingone B, Gatti G, Rauber E, Tiziani P, Dreas L, Pappalardo A, Benussi B, Spina A.** Early and late outcomes of cardiac surgery in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2009; **87**: 71–78.
6. **Mariotto A, De Leo D.** Will elderly patients stand aside for younger patients in the queue for cardiac services? *Lancet* 1999; **354**: 467–470.
7. **Shapira I, Pines A, Mohr R.** Updated review of the coronary-artery bypass grafting option in octogenarians: good tidings. *Am J Geriatr Cardiol* 2001; **10**: 199–204, quiz 204–206.
8. **Bouma BJ, van den Brink RB.** Which elderly patients with severe aortic stenosis benefit from surgical treatment? Aaid to clinical decision making. *J Heart Valve Dis* 2004; **13**: 374–38.
9. **Grossi EA, Zakow PK, Sussman M.** Late results of mitral valve reconstruction in the elderly. *Ann Thorac Surg* 2000; **70**: 1224 – 1226.
10. **Heijmeriks JA, Pourrier S.** Comparison of quality of life after coronary and/or valvular cardiac surgery in patients 1 or = 75 years of age with younger patients. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 1129–1132.
11. **Alexander KP, Anstrom KJ.** Outcomes of cardiac surgery in patients aged 80 years or older: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 731–738.
12. **Peterson ED, Cowper PA.** Outcomes of coronary artery bypass graft surgery in 24,461 patients aged 80 years or older. *Circulation* 1995; **92**(9 Suppl): II85–II91.
13. **Srinivasan AK, Oo AY, Grayson AD.** Mid-term survival after cardiac surgery in elderly patients: analysis of predictors for increased mortality. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004; **3**: 289–293.

J. M. SENIOR

Síndrome coronario agudo Epidemia reconocida

Acute coronary syndrome Emerging epidemic

La enfermedad cardiovascular es una epidemia global que afecta tanto a países industrializados como a aquellos en vías de desarrollo, en los que se ha demostrado un periodo de transición epidemiológica, en el cual aun no se han eliminado las enfermedades asociadas a infecciones crónicas como la tuberculosis y la desnutrición y han aparecido las enfermedades degenerativas y crónicas (1). Sin embargo, la tendencia regional es diferente, puesto que en América, países como Canadá y Estados Unidos, han logrado disminuir la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria en un 60%, con menores decrementos en Argentina, Brasil, Chile y Cuba (2); en Colombia no se demostró cambio significativo en ese reporte, al comparar el periodo de 1970-1972 con 1998-2000, ni en su actualización para el 2008 (3).

Los diferentes registros han demostrado que los factores de riesgo clásicos tienen impacto sobre la presentación de la enfermedad coronaria. El registro CARMELA demuestra comportamiento heterogéneo en la prevalencia de algunos factores de riesgo en siete poblaciones latinoamericanas, con cifras preocupantes

que indican comportamiento epidémico en algunas de ellas (4). El análisis del registro INTERHEART para Latinoamérica demostró que el riesgo atribuible poblacional para tres factores como obesidad abdominal, alteración de los lípidos y tabaquismo fue en conjunto de 88% (5), con disminución del riesgo asociado al consumo diario de frutas o vegetales y ejercicio regular.

La encuesta nacional de salud de 2007 en Colombia, reporta los datos de riesgo cardiovascular en adultos con el modelo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), teniendo en cuenta la presión arterial sistólica, la glicemia, el colesterol total y el tabaquismo, ubicando a 20.25% de las mujeres y a 32.37% de los hombres mayores de 60 años con riesgo mayor a 10% en los 10 años siguientes (6). De acuerdo con el análisis de situación de salud por regiones durante el año 2010 las enfermedades del aparato circulatorio fueron la causa más frecuente de mortalidad en hombres (25.63% en este sexo y 13.04% total), por encima de las causas externas que fue la segunda, y en mujeres (32.24% en este sexo y 12.35% total), por encima de las clasificadas

Ver artículo: página 124

Dr. Juan Manuel Senior: Cardiólogo Intervencionista, Jefe de posgrado Cardiología Clínica e Intervencionista, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Medellín (Colombia).
E-mail: mmbt@une.net.co

como demás enfermedades y neoplasias. Entre los años 2008-2010 se observó tendencia a disminución de la tasa de mortalidad ajustada por edad de 66.64 a 63.21 en hombres y de 61.16 a 57.11 en mujeres (7).

Esta es la razón por la cual en los últimos años ha habido un interés particular por la intervención en enfermedad coronaria en sus diferentes escenarios, incluido el síndrome coronario agudo, que puede ser de lejos el mecanismo más común de muerte en este grupo de pacientes. La construcción de guías de práctica clínica, por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia, y de síndrome coronario agudo, permitirán estandarizar el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación en estos tópicos específicos, lo que seguramente, si se implementan en forma adecuada, debe cambiar el espectro epidemiológico, dado que existe evidencia suficiente que demuestra variaciones regionales en la utilización de alternativas terapéuticas que pueden impactar la mortalidad (8, 9).

A pesar de reconocer la importancia del síndrome coronario agudo como entidad nosológica, es poco lo que conocemos de su comportamiento clínico-epidemiológico en nuestro medio. El estudio de Sprockel JJ y colaboradores (10) publicado en el actual número de la revista, muestra parte del panorama de la presentación del síndrome, con evidentes limitaciones metodológicas, inherentes al diseño de cohorte retrospectiva que se utilizó, a que son datos de un sólo centro y a las dificultades de seguimiento en nuestra población.

La cohorte incluyó 133 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA), de los cuales 45.8% fueron con elevación del segmento ST y 54.2% sin elevación, 39.1% con diagnóstico de infarto y 15.1% de angina inestable, lo que contrasta con el registro GRACE (11) que demostró un cambio en el patrón de presentación del SCA, por disminución del SCA con elevación del segmento ST (30%) con respecto al SCA sin elevación (63%), y predominio de angina inestable (38%); en el estudio de Chavarriaga y colaboradores se reportó sólo 37% con SCA con elevación del segmento ST, 30% por angina inestable y 33% por infarto sin elevación (63% SCA sin ST) (12). Los factores de riesgo clásicos estuvieron presentes

en un grupo importante de pacientes, 63.2% con historia de hipertensión arterial, 49.6% con tabaquismo y 15.1% con diabetes, con diferencias sutiles con respecto a los dos estudios mencionados.

Otro aspecto importante para resaltar, es la forma de presentación clínica, en el cual 96.2% de los pacientes refirieron dolor torácico y 79% lo relató como tipo opresión, de localización retroesternal en 81.2% y asociado a síntomas vagales en 54.1%. Ciertas características clínicas de los pacientes identifican un grupo con mayor probabilidad de SCA, entre las que se encuentran el dolor precordial o retroesternal tipo opresivo, con irradiación a uno o ambos hombros, desencadenado por ejercicio (LR positivo de 2.3-4.7) y su asociación con náuseas, vómito y diaforesis; el dolor posicional, pleurítico o reproducible a la palpación disminuye la probabilidad de SCA (LR positivo 0.2-0.3); sin embargo estos hallazgos no descartan en forma segura un evento coronario y deben utilizarse en conjunto con la evolución electrocardiográfica y enzimática (13), máxime que en el estudio de Sprockel JJ y colaboradores, 17.3% de los pacientes se observó electrocardiograma de ingreso normal, desafortunadamente sólo se informa de tres pacientes que tuvieron lecturas erróneas (como SCA con ST) y no es claro cuantos de estos presentaron cambios en los electrocardiogramas de control.

En el tratamiento farmacológico recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (88%), antagonistas de los receptores de angiotensina II (5.2%), beta-bloqueadores (93.2%), ácido acetilsalicílico (97.7%), clopidogrel (87.2%) y estatinas (92.4%). Lo anterior está en consonancia con las recomendaciones nacionales e internacionales, en cuanto a los medicamentos que tienen efecto sobre la mortalidad, y cuya combinación demuestra mejor protección, puesto que al comparar el grupo de pacientes que no reciben ninguno de estos medicamentos con quienes reciben los cuatro, el OR es de 0.10 (IC 95% 0.03-0.42) para mortalidad a los seis meses (14). Preocupa la tasa de utilización de clopidogrel (87.2%), sin reemplazo por otro inhibidor en antiagregación dual, en un grupo con alta tasa de uso de fibrinólisis (82.6% de los elegibles) y con 79.6% de los casos llevados a cateterismo cardiaco, de los cuales se revascularizó 51.8% (42.8% > 72 horas y 9% < de 72 horas), a pesar de cómo lo comentan

los autores, ésta ha tenido una tendencia similar en los registros internacionales, incluido el GRACE (15).

Se debe resaltar que de 61 pacientes incluidos con SCA con elevación del segmento ST, 75% llegaron en ventana terapéutica para reperfusión y 82.6% recibieron terapia fibrinolítica. Como lo resaltan los autores en el estudio GRACE 33% no recibió ningún tipo de terapia de reperfusión, sin embargo también es importante mencionar que el mismo registro demuestra una clara tendencia a la mayor utilización de intervención coronaria primaria percutánea (ICPP) de 15-44%, lo que está en concordancia con la disminución de la mortalidad (16,17), explicado en este caso por la falta de disponibilidad de laboratorio de hemodinámica las 24 horas. La utilización de terapia fibrinolítica en el SCA con elevación del segmento ST es una medida efectiva de salud pública y de fácil implementación, cuyos resultados son similares a la ICPP, si se administra en las primeras tres horas, por lo tanto debe ser la terapia de elección en los sitios donde no hay posibilidad de cateterismo cardiaco o cuando se considere que el tiempo de remisión sea mayor de 90 minutos (18).

Ante la epidemia de enfermedad coronaria en nuestro país, debemos redoblar esfuerzos para determinar la epidemiología de los eventos coronarios en Colombia, mediante la elaboración de un registro nacional (19), que incluya no sólo instituciones de alto nivel de complejidad, sino todas las instituciones que reciben y manejan este tipo de pacientes; adicionalmente establecer modelos pronósticos, ya sea por validación de los ya existentes o por la construcción de uno que se ajuste a nuestra población, puesto que el único publicado hasta el momento evidencia serios problemas metodológicos y dificultades en la codificación del desenlace (20). Debemos trabajar en conjunto y con ahínco en la difusión e implementación de las Guías de Práctica Clínica en Síndrome Coronario Agudo del Ministerio de Salud y Protección Social, construidas con base en la evidencia científica disponible y con la metodología GRADE, que desafortunadamente no fueron referenciadas por los autores.

Referencias

1. Gersh B, Sliwa K, Mayosi B, Yusuf S. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J* 2010; **31**: 642-648.
2. Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from coronary heart disease in the Americas: 1970-2000. *Heart* 2006; **92**: 453-460.
3. De Souza MF, Pinheiro V, Orduñez P, Sanhueza A, Espinal M. Cardiovascular disease mortality in the Americas: current trends and disparities. *Heart* 2012; **98**: 1207-1212.
4. Schargrodsky H, Heranadez R, Champagne BM et al. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven latinoamerican cities. *Am J Med* 2008; **121**: 58-65.
5. Lanas F, Avezum A, Bautista L, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America. The INTER HEART Latin American Study. *Circulation* 2007; **115**: 1067-1074.
6. Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E, et al. Ministerio de la Protección Social. Encuesta Nacional de Salud 2007. Acceso mayo 2014: <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Encuesta%20Nacional.pdf>.
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de epidemiología y demografía grupo ASIS 2013. Análisis de situación de salud según regiones Colombia. <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Análisis%20de%20situación%20de%20salud%20por%20regiones.pdf>
8. Hernández E. Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardiaca en Latinoamérica. *Rev Esp Cardiol* 2011; **64** (supl2): 34-43.
9. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. *Eur Heart J* 2002; **23**: 1177-1189.
10. Sprockel JJ, Diaztagie JJ, Filizzola VC, Uribe LP, Alfonso CA. Descripción clínica y tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Acta Med Colomb* 2014; **39**: 124-130.
11. Steg PG, Goldberg R, Gore J, et al. Baseline characteristics, management practices and in hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events GRACE. *Am J cardiol* 2002; **90**:358-363.
12. Chavarriaga JC, Beltran J, Senior JM et al. Características epidemiológicas, clínicas, tratamiento y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo en unidad especializada. *Acta Med Colomb* 2014; **39**:21-28.
13. Swap C, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; **294**: 2623-2629.
14. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, et al. Impact of combination evidence based medical therapy on mortality in patients with Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2004; **109**: 745-749.
15. RAo RV, Goodman SG, YAN RT, et al. Temporal trends and patterns of early clopidogrel use across the spectrum of acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2009; **157**: 642-650.
16. Eagle K NB, Mehta R, Granger C, Steg P, Van de werf F, et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J* 2008; **2008**: 609-17.
17. Keeley EC, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial o infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; **361**: 13-20.
18. Ministerio de Salud y protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. Guía de referencia rápida. Colombia. Guía para el Síndrome Coronario Agudo. GPC-SCA. Bogotá, 2013. GPC-2013-17.http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/SCA/GPC_Prof_Sal_SCA.pdf.
19. Gómez E. ¿Conocemos las características epidemiológicas, clínicas, estrategias de tratamientos y el pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo? *Acta Med Colomb* 2014; **39**: 9-10.
20. Ocampo LA, Saldarriaga C, Gómez A, González C, González N. Exactitud pronóstica de las escalas GRACE y TIMI en pacientes llevados a intervencionismo percutáneo por síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Colomb Cardiol* 2013; **20**: 130-135.

G. MORA

Dimensión fractal o “dimensión desconocida”**Fractal dimension or “unknown dimension”***“... estamos entrando en la dimensión desconocida”*

ROD SERLING (serie de televisión de los años 60)

Ver artículo: página 131

Dr. Guillermo Mora Pabón, Médico Internista, Cardiólogo, Electrofisiólogo Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-mail: gmorap@unal.edu.co

La aplicación de la geometría fractal a la medicina ha ido en aumento desde la descripción del método por Maldenbrot. Se ha aplicado por ejemplo en el análisis de mamografías (1), del centro de presión en lesión espinal (2), en patologías cardíacas (3) y otras más. En este número de Acta Médica Colombiana Rodríguez et al, presentan un trabajo titulado “Generalización geométrica fractal de ventriculografías izquierdas normales y con disfunción leve”. El objetivo era evaluar una “generalización basada en las permutaciones de los grados de similitud de los ventriculogramas que evolucionan entre normalidad y enfermedad leve, constituyendo una metodología objetiva y reproducible de ayuda diagnóstica” (4). Para ello los autores utilizan la dimensión fractal determinada por el método de *box-counting* y un concepto de “grados de similitud” que habían ya presentado en otros trabajos (5, 6). La conclusión fue que “se desarrolló una nueva metodología de aplicación reproducible y de ayuda diagnóstica objetiva, independiente de clasificaciones clínicas, con base en la generación geométrica de la dinámica ventricular”. De un modo muy simplista el método de *box-counting* es una de las formas de determinar la dimensión fractal de un objeto, mediante la medición de las irregularidades del borde con rejillas de diferentes tamaños. Esto se puede realizar de manera manual o por software comerciales (7).

Al analizar el artículo nos enfrentamos a un estudio matemático que dificulta la comprensión del mismo, sin embargo si este estudio es publicado en una revista médica, y no en una de matemáticas, el enfoque debe centrarse a cual es la validez de los datos y cuál es la utilidad clínica de ellos. Independiente de la exactitud de las fórmulas empleadas para determinar la dimensión fractal y del “prototipo fractal ventricular”, estamos enfrentados, según la conclusión de los autores, a un estudio que evalúa una prueba diagnóstica. De acuerdo

a esto debemos conocer que variaciones pueden existir en la prueba y entre los individuos sanos y enfermos a los que se les aplica.

En primer término los autores no informan si la prueba fue hecha en forma manual o de manera automatizada. Además no hay información si a la prueba se le hizo variabilidad inter o intraobservador para definir qué tan reproducible puede ser y por lo tanto no pueden afirmar en sus conclusiones que este método es “clínicamente objetivo y reproducible”.

El siguiente asunto a evaluar es la caracterización de los individuos sanos y enfermos ya que los autores presentan su método en pacientes con ventriculogramas normales y con disfunción leve. Ellos categorizan los dos grupos “de acuerdo al criterio del especialista según estándares convencionales”. Sin embargo no nos informan cual fue el punto de corte, esto es fundamental porque para unos autores la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) puede ser considerada normal si es mayor a 50% pero otros la consideran si es mayor a 55 o 60%. Esto quiere decir que si un paciente se le encuentra una FEVI de 53% para algunos será normal y para otros tendrá disfunción leve. Esta información podría derivarse de forma indirecta con los datos promedios de la FEVI de los pacientes enfermos y sanos pero no hay ninguna información al respecto. Por otra parte ¿cuáles son las características de la población a la que se le aplico la prueba? No hay ningún dato de edad, sexo, cardiopatía de base, factores de riesgo cardiovascular etc.

De igual manera si la prueba se evalúa dependiendo de la FEVI, como se presenta en el título, lo ideal es utilizar un estándar de oro para contrastar, que para este caso es la resonancia nuclear magnética (8). Los autores no la utilizaron y usaron la ventriculografía con medio de contraste que de entrada puede modificar los datos. Pero además no hay información de cómo se realizó la ventriculografía con medio de contraste, por ejemplo

si fue sólo en 1 proyección (oblicua derecha anterior como se hace habitualmente) o con 2 proyecciones (que incluye además la oblicua izquierda anterior y es la forma recomendada para evaluar la contractilidad global del ventrículo izquierdo determinada por ventriculografía con medio de contraste). Por otra parte ¿cómo se determinó la FEVI? ¿se hizo de manera subjetiva por el hemodinamista? (forma común de determinar la FEVI con esta técnica) ¿se hizo de forma automatizada con un software del angiógrafo con imágenes delineadas por el hemodinamista? Si se usó este último método ¿fue realizado una vez? ¿fue un promedio? ¿de cuántas medidas? De nuevo no hay información. En la discusión de su artículo los autores cambian la definición “los diagnósticos de normalidad y enfermedad leve fueron determinados por un especialista de acuerdo a los procedimientos de evaluación diagnóstica convencional, incluyendo la evaluación de la FE (FEVI), pero no siendo éste el único criterio, pues el objetivo era observar el comportamiento dinámico de la estructura ventricular como un todo, observando todas sus posibles alteraciones tanto a nivel morfológico como fisiológico”. En este punto la situación es aún más confusa pues sugieren que el ingreso de pacientes al estudio pudo ser por otros criterios (¿cuáles?) que incluirían alteraciones “fisiológicas” (¿cuáles?) con lo que un clínico queda más confundido.

Cuando evaluamos una prueba diagnóstica debemos saber las características intrínsecas de la prueba (sensibilidad y especificidad) o la capacidad de predecir que un individuo tenga o no la enfermedad (valores predictivos positivos o negativos). Sorprendentemente no hay ningún dato al respecto. En una publicación previa (6) el mismo grupo expone que “con esta metodología se obtienen caracterizaciones matemáticas para cada ventrículo particular y para cada grupo estudiado, lo que posibilita prescindir de metodologías estadísticas y hace innecesario el uso de grandes muestras para comprobar los resultados”. Según esta afirmación los análisis estadísticos son inútiles frente a su metodología, pero para un clínico son fundamentales al momento de interpretar un resultado y definir conductas ante un paciente en particular. ¿Es posible que este método no necesite análisis estadístico? La literatura muestra que otros autores, que utilizan análisis de dimensión fractal, si presentan información estadística de variabilidad inter-observador

(anotando que no es 100% reproducible) (7), área bajo la curva (1, 9), correlaciones o valores de significancia estadística (10). Si para los clínicos esta información es necesaria, la conclusión de que “esta metodología es de ayuda diagnóstica” no puede sostenerse.

Así que estamos frente a un trabajo matemático que no puede presentarse de ninguna manera como una ayuda diagnóstica, ya que tiene serias deficiencias para la aplicabilidad clínica dadas por pobre información de la prueba diagnóstica, pobre información de la prueba con la cual fue contrastada, información nula de la población a la que fue aplicada y sin ningún análisis estadístico.

Rodríguez et al, deben ser felicitados por su análisis geométrico de ventriculogramas, pero su publicación debe tener un mayor rigor metodológico para que pueda impactar en un cambio en el juicio clínico de un médico frente a su paciente.

Finalmente es de anotar que el estudio fractal es útil para el conocimiento médico y que es posible que la determinación de Rodríguez et al sea precisa, pero con la información de su estudio “estamos entrando en la dimensión desconocida”.

Referencias

1. Beheshti SM, Ahmadioubari H, Fatemzadeh E, Khalili M. An Efficient Fractal Method for Detection and Diagnosis of Breast Masses in Mammograms. *J Digit Imaging* 2014 Apr 29. [Epub ahead of print].
2. Doherty C, Bleakley C, Hertel J et al. Balance failure in single limb stance due to ankle sprain injury: An analysis of center of pressure using the fractal dimension method. *Gait Posture* 2014; Mar 30. pii: S0966-6362(14)00275-6.
3. Captur G, Lopes L, Patel V et al. Abnormal Cardiac Formation in Hypertrophic Cardiomyopathy - Fractal Analysis of Trabeculae and Preclinical Gene Expression. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014 Apr 5. [Epub ahead of print].
4. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Mora J, Forero M, et al. Generalización geométrica fractal de ventriculografías izquierdas normales y con disfunción leve. *Acta Med Colomb* 2014; 39: 131-136.
5. Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L et al. Comportamiento fractal de ventrículo izquierdo durante la dinámica cardíaca. *Rev Colomb Cardiol* 2006; 13: 165-70.
6. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, et al. Diagnóstico fractal del ventriculograma cardíaco izquierdo. *Rev Colomb Cardiol* 2012; 19: 18-24.
7. Captur G, Muthurangu V, Cook C et al. Quantification of left ventricular trabecular using fractal analysis. *J Cardiovasc Mag Reson* 2013; 15: 36-45.
8. Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A et al. Guía de la práctica clínica de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 938 - e1 - e 59.
9. Moreira R, Moriel A, Murte LO et al. Fractal dimensión in quantifying the degree of myocardial cellular rejection after cardiac transplantation. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; 26: 155-63.
10. Helmlinger M, Pienn M, Urschler M et al. Quantification of tortuosity and fractal dimensión of the lung vessels in pulmonary hypertension patients. *Plos one* 2014; 9: e87515.

M. DUARTE

Factores pronósticos en el linfoma B difuso de célula grande

Prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma

Ver artículo: página 137

Dra. Mónica Duarte Romero: Especialista en Medicina Interna y Hematología. Profesor Titular Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Docente Facultad de Medicina, Universidad El Bosque. Hematóloga Institucional Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, D.C. (Colombia).

E-mail: monicadarte2008@gmail.com

Dentro del grupo de linfomas no Hodgkin de tipo agresivo encontramos los linfomas B difusos de célula grande (LBDCG) bien reconocidos por sus características histopatológicas dentro de la clasificación de neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud (WHO 2008) (1-3) (Tabla 1). Los LBDCG corresponden del 30-40% de los linfomas en adultos en la población occidental. Este grupo de linfomas comprende una variedad heterogénea de linfomas tanto por sus características clínicas como biológicas con un comportamiento clínico variable, que puede presentar respuesta y remisión a los tratamientos asociando rituximab en la mayoría de los casos y, sin embargo, por lo menos una tercera parte de los pacientes van a morir por esta enfermedad (4). En un gran esfuerzo por comprender mejor la fisiopatología y así mismo lograr una terapia más dirigida y con mejores resultados, se han desarrollado diferentes clasificaciones que permitan conocer, agrupar y predecir el comportamiento en la forma más homogénea posible de las diversas presentaciones de LBDCG.

La clasificación más reconocida a nivel mundial y validada en grandes series de pacientes con LBDCG, es la estratificación pronóstica basada en parámetros clínicos y bioquímicos que se encuentran fácilmente al alcance de toda evaluación clínica inicial, conocida como el Índice Pronóstico Internacional desarrollada por: "El proyecto internacional de factores pronósticos para linfoma no Hodgkin" publicado en 1993 que aún permanece vigente (5). Inicialmente se tuvieron en cuenta cinco factores pronósticos (Tabla 2): edad, estadio según la clasificación de Ann Arbor, nivel de deshidrogenasa láctica sérica, estado clínico general determinado por el "performance status" (Tabla 3) y el compromiso de sitios extranodales como parámetros para clasificar los pacientes en riesgo bajo, bajo intermedio, alto intermedio y alto. Posteriormente se propuso esta misma clasificación

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades neoplásicas linfoides de la OMS 2008.

Linfoma B difuso de célula grande
LBDCG (NOS = Not otherwise specified) Célula T/Linfoma de célula grande rico en histiocitos LBDCG EBV del anciano LBDCG CD5 positivo
LBDCG con localización extranodal predominante LBDCG primario mediastinal (tímico) LBDCG intravascular LBDCG primario cutáneo, tipo pierna LBDCG primario de Sistema Nervioso Central Granulomatosis linfomatoide
Linfoma de célula grande de células B diferenciadas terminales Linfoma de célula grande ALK positivo Linfoma plasmablastico Linfoma primario de efusión LBDCG asociado con inflamación crónica Linfoma de célula grande a partir de HHV8 asociado a enfermedad de Castleman multicéntrica
Neoplasias de células B con características intermedias entre LBDCG y otras neoplasias linfoides Linfoma de célula B no clasificable con características intermedias entre difuso y Linfoma de célula B Grande y linfoma de Burkitt Linfoma de célula B no clasificable con características intermedias entre difuso y Linfoma de célula B grande y linfoma Hodgkin clásico

Tabla 2. Factores pronósticos (5).

Parámetro	Factor de mal pronóstico
Edad	> 60 años
Estadio	III ó IV
Sitios extranodales	≥ 2
Estado clínico (Performance status)	≥ 2
Deshidrogenasa láctica	Aumentada

revisada conocida como revised IPI (6) en la que se evalúa la clasificación IPI en pacientes tratados con Rituximab Tabla 4. Teniendo en cuenta el comportamiento de las curvas de sobrevida, se reducen los grupos de riesgo a tres grupos pronósticos: muy buen pronóstico, bueno y mal pronóstico (6) Tabla 5. Mediante

Tabla 3. Estado clínico (*performance status*).

Performance estatus	Definición
0	Asintomático
1	Sintomático pero totalmente ambulatorio
2	Sintomático y en cama < 50% del día
3	Sintomático y en cama > 50% del día
4	Postrado

Tabla 4. Factores pronósticos en el Índice Pronóstico Internacional IPI e IPI ajustado a la edad (5).

IPI	IPI ajustado a la edad
Edad > 60 años	Enfermedad avanzada: III ó IV
Enfermedad avanzada: III ó IV	LDH aumentada
Compromiso extranodal > 1 sitio	Performance status ECOG \geq 2
LDH aumentada	
Performance status ECOG \geq 2 pobre	

estas clasificaciones se han logrado determinar pronósticos de sobrevida en grupos grandes de pacientes con LBDCG.

Métodos moleculares

Teniendo en cuenta los pacientes de mal pronóstico de la clasificación pronóstica IPI y ante la gran variabilidad del comportamiento clínico de los LBDCG con evolución rápidamente progresiva y en algunos casos desenlaces impredecibles, se requieren nuevos métodos diagnósticos que permitan abordar los diferentes mecanismos fisiopatológicos desde otras perspectivas biológicas para plantear alternativas terapéuticas apropiadas y dirigidas. Con el advenimiento de nuevas tecnologías, surgen otros caminos como la propuesta del proyecto de perfil molecular de leucemias y linfomas a comienzos de la década del 2000 en el que se caracterizan subtipos fenotípicos de LBDCG según el origen celular manifestado en el perfil de expresión génica (7). Se identifican los linfomas de tipo centrogerminal B (GCB) que expresan genes “normales” de las células B centrogerminales que corresponden a 50% de los LBDCG, los linfomas B de fenotipo activado (ABC) que expresan genes que se observan en la activación de células en sangre periférica, corresponden a 30% de los LBDCG y un tercer grupo aproximadamente

20% de los LBDCG denominado no clasificable conocido como “no GCB”. Se reconoce al grupo ABC como el grupo de peor pronóstico. El pronóstico favorable de los linfomas GCB está asociado con la actividad disminuída de la vía de señal del factor nuclear kB que protege contra el efecto apoptótico de la quimioterapia; mientras que en el fenotipo ABC en el que se observa una activación constitutiva de esta vía que puede bloquear la apoptosis inducida por la quimioterapia, contribuyendo con el pobre pronóstico de este tipo de LBDCG (7, 8).

El fenotipo ABC se asocia con la activación de la vía de señal NF-kB, que se lleva a cabo mediante la dimerización de los factores de transcripción NF-kB en el citoplasma que migran a activar la transcripción de los genes blanco en el núcleo. Mediante métodos que reprimen la vía de señal NF-kB, se ha demostrado que los LBDCG dependen de esta vía de señal para sobrevivir, a diferencia de los LBDCG GCB. En los LBDCG ABC se encuentran alteraciones en los genes que codifican para el complejo de señal CBM, que incluyen CARD11, BCL10, MALT1 y que también hacen parte de la vía de señal del receptor de la célula B: BCR; favoreciendo estimulación de la vía de señal NF-kB y alteraciones de la señal para el BCR. Por otra parte, se han detectado con mayor frecuencia mutaciones específicas de la subunidad CD79B que promueven activación crónica de señal para el BCR. Así mismo se han descrito otras alteraciones como amplificación 19q, delección del locus tumor supresor *INKA/ARF*, trisomía 3, inactivación del tumor supresor BLIMP1 y la sobreexpresión de la familia de kinasas serina/treonina PIM, en relación con los LBDCG fenotipo ABC (9).

Tabla 5 (6). Índice pronóstico Internacional para Linfomas Agresivos.

IPI estándar			
Grupo de riesgo	Score IPI	% progresión libre de enfermedad a 4 años	% sobrevida global a 4 años
Bajo	0 ó 1	85	82
Bajo intermedio	2	80	81
Alto intermedio	3	57	49
Alto	4, 5	41	59

Índice pronóstico internacional revisado: R-IPI			
Pronóstico	Score IPI	% progresión libre de enfermedad a 4 años	% sobrevida global a 4 años
Muy bueno	0	94	94
Bueno	1, 2	80	79
Malo	3, 4, 5	53	55

Para el fenotipo GCB se reconocen dos alteraciones genéticas: la translocación en BCL-2 t(14;18) y la amplificación C-REL que se presentan con una frecuencia de 25% y 15% respectivamente. La translocación t(14;18) genera la expresión de la proteína antiapoptótica BCL2 que se encuentra en el centrogerminal y en pacientes tratados con rituximab se asocia con mal pronóstico en el fenotipo GCB a diferencia del ABC (9).

Métodos inmunohistoquímicos

Los LBDCG expresan marcadores pan B como CD19, CD20, CD22, CD79a y PAX5. La inmunoglobulina de superficie /citoplasmática (IgM > IgG > IgA) se encuentra presente de 50-75% de los casos. Otros marcadores incluyen: CD10 (endopeptidasa neutral asociada a la membrana que se expresa en las células centrogerminales y en tejido linfoide reactivo) en 40% de los casos, BCL-6 (proteína dedo de zinc que actúa como represora transcripcional y se expresa en células centrogerminales B y algunas células T CD4+) en 60%, BCL2 en 50%, CD43 en 20%, IRF4/MUM1 (factor específico linfoide de la familia de los factores reguladores de interferón de los factores de transcripción, que se expresa en células plasmáticas y algunas células centrogerminales) hasta en 77% y p53 (el gen supresor tumoral p53 actúa como factor multifuncional de transcripción involucrado en la detención del ciclo celular, apoptosis, diferenciación celular, reparación del DNA y mantenimiento de la estabilidad genómica) en 30% de los casos. La identificación de la proteína MYC nuclear se puede realizar mediante anticuerpo monoclonal, que se correlaciona positivamente con las translocaciones MYC. Tanto la expresión de MYC como de BCL2 son predictores independientes de menor supervivencia global y supervivencia libre de progresión (10).

Teniendo en cuenta las grandes exigencias en equipos, tecnología y costos de las diferentes pruebas moleculares, se desarrolló una forma más simplificada de identificar los factores pronósticos mediante métodos inmunohistoquímicos, utilizando algoritmos como el propuesto por Hans, que estratifica los linfomas en GCB o "no GC" según la expresión de los marcadores CD10, BCL6 y IRF4/MUM-1 (7, 8, 11). Los LBDCG que son CD10+ en más de 30% de las células, corresponden al grupo GCB; los casos que son CD10- y BCL6+, IRF4/MUM1-, también

corresponden al grupo GCB. Los casos que son BCL6- CD10- ó BCL6+ y IRF4/MUM1+ son "no GCB". Este algoritmo pronóstico se correlaciona con el subtipo de perfil de expresión génica en algunos estudios hasta en un 86% de los casos (10).

Posteriormente se desarrollaron algoritmos con algunas modificaciones como el algoritmo de CHOI, en el que se incluye la expresión de FOXP1 [Forkhead box protein 1: es un factor de transcripción al hélice que actúa como un represor transcripcional que se expresa tanto en tejido normal como tejido neoplásico y se expresa en células linfoides B pero no en células plasmáticas (10, 12)] y GCET1 [Germinal center B-cell expressed transcript-1 gene codifica para una proteína expresada en las células B centrogerminales (12)], que se correlaciona con el perfil de expresión génica en algunos estudios hasta en un 87% de los casos. También se describe el método de Tally que sustituye BCL-6 por LMO2 [LIM domain only 2: es un marcador de linfocitos centrogerminal, cuya función se desconoce (12)]; sin embargo, este método fue el menos sensible de todos (9, 10). El grupo de estudio internacional de LBDCG tratados con Rituximab-CHOP reportó un algoritmo basado en la expresión de CD10, FOXP1 y BCL6 que se correlacionó hasta en un 92,6% de los casos con el perfil de expresión génica (13).

Las moléculas de reconocimiento inmunológico como la beta2microglobulina (componente de las moléculas de histocompatibilidad clase I presentes en las células nucleadas) y CD58 (molécula de adhesión expresada en las células presentadoras de antígeno especialmente en los macrófagos) se han identificado tanto en LBDCG de fenotipo GCB como de fenotipo ABC, lo que involucra el control inmunológico como otro mecanismo linfomagenético (9).

El microambiente tumoral

El microambiente tumoral se ha reconocido recientemente como uno de los factores pronósticos en el LBDCG más importantes. Se describen cuatro grupos pronósticos que involucran parámetros de expresión génica como el origen celular GCB, nódulo linfoide, el complejo mayor de histocompatibilidad clase II y la proliferación celular (8, 14). Como se menciona previamente el origen celular GCB se correlaciona con mejor pronóstico.

Las características del nódulo linfoide refle-

jan el microambiente tumoral que se ha dividido en dos grupos: estroma-1 y estroma-2. Los genes que definen la firma estromal-1 codifican para componentes de la matriz extracelular como la fibronectina, osteonectina, isoformas de colágeno y laminina y factor antiangiogénico tromboespondina. También modificadores de la síntesis de colágeno como LOXL1 y SERPINH1, proteínas que remodelan la matriz extracelular como MMP2, MMP9, MMP14, PLAU y TIMP2 y factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF). Además incluye genes que se expresan en células de linaje monocítico como *CEBPA* y *CSF2RA* (15).

Los genes que definen la firma estromal-2 codifican para marcadores de células endoteliales como el factor de von Willebrand y CD31 (molécula de adhesión plaquetaria o PECAM1); genes que se expresan en el endotelio como EGFL7, MMRN2, GPR116, SPARCL1; genes reguladores de la angiogénesis como el receptor 2 del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), GRB10 o factor receptor de crecimiento que se une a la proteína 10 y media la vía de señal KDR; integrina alfa 9 que desencadena la señal para VEGF; la tirosina kinasa endotelial (TEK), el receptor de la tirosina kinasa para la citoquina angiopoyetina; ROBO4 molécula endotelial específica que regula angiogénesis y el oncogen homólogo del virus de la eritroblastosis E26 (ERG) factor de transcripción necesario en la formación túbulo endotelial. Otros genes como CAV1, CAV2 y EHD2 codifican componentes de caveolae que se especializan en las estructuras de membrana plasmática abundantes en las células endoteliales necesarias para la angiogénesis (15).

En caso de alta representación de componente estromal tipo 1, se correlaciona con gran depósito de matriz extracelular e infiltración por monocitos y macrófagos que predice buen pronóstico; mientras que el componente estromal tipo 2 refleja angiogénesis y gran densidad vascular en el estroma tumoral que se relaciona con mal pronóstico (14, 15). Con el fin de evaluar el tipo estromal 1 se utiliza un anticuerpo dirigido contra la proteína secretada, ácida y rica en histidina SPARC: si se encuentra una tinción SPARC muy positiva en el estroma tumoral, se correlaciona con un mejor pronóstico comparado con los linfomas SPARC cuya tinción es escasa o ausente (16). Otro método reportado consiste en medir la densidad de los microvasos, lo que se relaciona

con mal pronóstico aún en pacientes tratados con esquemas de quimioterapia asociando rituximab (17).

La pérdida del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA-DRA) fue identificada como un factor pronóstico independiente que se correlaciona con la pérdida de la respuesta celular inmunológica dada por los linfocitos CD8+ y por ende con mal pronóstico. En la respuesta inmunológica los linfocitos citotóxicos CD8+ reaccionan frente a antígenos presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I que se encuentran en casi todas las células nucleadas. Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II sólo se presentan por algunas células presentadoras de antígenos como células B, macrófagos y células dendríticas generando una respuesta celular T ayudadora CD4+. La respuesta celular T ayudadora contribuye con la respuesta celular T citotóxica que es la respuesta celular inmunológica asociada con la vía final encargada de la muerte celular tumoral (18).

La proliferación celular se manifiesta clínicamente por el estado avanzado del compromiso clínico y biológicamente por marcadores como el porcentaje del Ki67. El Ki67 es un antígeno nuclear que se expresa en las células en ciclo celular y el porcentaje de las células que expresan Ki 67 se correlaciona con el volumen de células tumorales. No se considera marcador pronóstico independiente en pacientes tratados con rituximab (14, 15).

MicroRNAs

Los MicroRNAs además de tener un rol en el diagnóstico de los LBDCG también se consideran con potencial pronóstico. Aún no son muchos los microRNA identificados con los fenotipos de LBDCG; sin embargo, miR-21 se ha establecido como un diferenciador entre el fenotipo GCB y ABC. Niveles aumentados de miR-21 se asocian con mayor sobrevida libre de enfermedad. En pacientes con LBDCG de fenotipo ABC y alta expresión de MiR-155 se encontró una mayor sobrevida (19).

Otros microRNA identificados como factores pronósticos independientes en el seguimiento de pacientes con LBDCG tanto para la sobrevida global a cinco años como la sobrevida libre de enfermedad fueron: miR-18a, miR-181a y miR- 222 (19). En la actualidad los microRNA clasificados por grupos se encuentran en evaluación tanto en

la patogénesis de los linfomas como en su valor predictivo.

Doble hit y triple hit

La proliferación celular asociada a *MYC* se correlaciona con mal pronóstico (14, 20, 21). Las translocaciones que comprometen *MYC* se observan hasta en 10% de los casos (20). *MYC* se localiza en el cromosoma 8q24 y codifica para un factor de transcripción involucrado en la regulación de los procesos celulares como el control del ciclo celular, la proliferación, metabolismo, apoptosis y migración celular. Se define como un factor pronóstico adverso independiente en los pacientes con LBDCG tratados con rituximab (14). La presencia de *MYC* no pudo ser correlacionada con los factores pronósticos clínicos ni con la proliferación celular medida por Ki67 (20).

Los linfomas B que presentan simultáneamente rearrreglos en *MYC* y en *IGH-BCL2* se conocen como linfomas doble hit y se caracterizan por su comportamiento clínico agresivo asociado a alteraciones cromosómicas complejas, alta proliferación celular con Ki67 superior a 80% y muy pobre pronóstico con una supervivencia media inferior a 1 año (3, 14, 21, 22). El inmunofenotipo de los LBDCG doble hit se presenta usualmente como fenotipo GCB con expresión de CD10+, BCL6+ y IRF4/MUM1-. La proteína BCL2 se detectó en 95% de los casos (22). Los linfomas triple hit se presentan asociando compromiso de *MYC*, BCL2 y BCL6 (21, 22).

CD5

CD5 es una glicoproteína transmembrana que se expresa en células T normales y en un grupo de células B neoplásicas (12). Los LBDCG CD5+ tienen un comportamiento clínico más agresivo, generalmente se trata de pacientes mujeres mayores con enfermedad retroperitoneal de tipo bulky. Se presentan de novo y no se relacionan con proliferación linfocitaria crónica CD5+ como leucemia linfocítica crónica o con linfoma del manto. La agresividad del linfoma parece dependiente de la activación del CD5 (3). Sin embargo la mayoría de los LBDCG CD5+ pertenecen al fenotipo ABC, generalmente CD10-, Bcl2+ y MUM1+. Se asocian con factores de mal pronóstico como LDH elevada, síntomas B, compromiso extranodal frecuente y en particular del SNC, estado clínico avanzado y pobre performance status. El tratamiento con rituxi-

mab parece haber disminuido el compromiso del SNC. También se identifican alteraciones cromosómicas complejas (23).

Conclusiones

La aplicación del índice pronóstico internacional sigue siendo aún una clasificación muy valiosa a pesar de que fue desarrollada antes del tratamiento de rutina con rituximab para todos los pacientes con LBDCG. En la nueva era de tratamiento aún no se han validado las diferentes tentativas de estratificación pronóstica, aunque el aporte al conocimiento sobre el comportamiento biológico de los diferentes LBDCG ha sido considerable con estas nuevas tecnologías. Aún en la actualidad no se pueden aplicar estos métodos moleculares de rutina en la práctica clínica debido no solamente a que estos parámetros carecen de estandarización que permita su validez a gran escala, sino también por tratarse de recursos de alto costo que requieren laboratorios de alta tecnología. Teniendo en cuenta que los métodos inmunohistoquímicos constituyen una herramienta de menor costo, se vienen aplicando más ampliamente en la práctica clínica.

Todas estas posibilidades de identificación de factores pronósticos, permiten desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas como tratamientos antiangiogénicos en el caso de linfomas con densidad vascular aumentada como por ejemplo lenalidomida o como bevacizumab que es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF) actualmente en investigación (9, 24); de estimulación inmunológica celular T en el caso de linfomas con disminución de la capacidad de respuesta inmunológica mediante activación de células T *in vitro*; entre otras.

Según la biología tumoral se vienen investigando anticuerpos monoclonales dirigidos contra otras moléculas de los LBDCG como el epratuzumab anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el marcador célula B CD22; dacetuzumab anticuerpo monoclonal anti-CD40 siendo CD40 una proteína transmembrana de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral expresada en células B; blinatumomab un bi-anticuerpo dirigido contra el marcador B CD19 y el marcador T CD3; inotuzumab ozogamicin dirigido contra CD22 conjugado con calicheamicina (24). También se utilizan moléculas inhibitoras de marcadores específicos como BCL6 (25). En el caso del LBDCG de fenotipo ABC se viene investigando la

asociación de esquemas de quimioterapia con bortezomib inhibidor del proteasoma Barton y más recientemente el inhibidor de la tirosina kinasa de la agamaglobulinemia de Bruton (BTK) conocido como ibrutinib asociado a lenalidomida (26).

Los marcadores de mal pronóstico detectados en el estudio de Guevara y cols (27), están correlacionados con pacientes con enfermedad avanzada y con el fin de considerarlos como factores pronósticos aislados, deben ser corroborados con el desenlace clínico y los marcadores biológicos que actualmente se encuentran en investigación; teniendo en cuenta que en estudios clínicos previos, el ki67 y la beta2microglobulina no han sido validados como factores pronósticos aislados en pacientes tratados con rituximab y pueden explicarse únicamente por el diagnóstico tardío de la enfermedad (12, 14, 15).

Estos esfuerzos permitirán mejores resultados con tratamientos más dirigidos y ajustados a pacientes con LBDCG según sus características clínicas, biológicas y moleculares; teniendo en cuenta que todo tratamiento incluyendo la adición de rituximab puede mejorar la respuesta tumoral pero además de aumentar costos también comporta toxicidad adicional asociada a desenlaces fatales que debe ser evaluada con modelos de seguimiento estricto (28).

Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. Who classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117.
3. Jaffe ES, Pitaluga S. Aggressive B-cell lymphomas: a review of new and old entities in the WHO classification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 506-14.
4. Sehn LH. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:402-9.
5. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 987-94.
6. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B cell-lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109 (5):1857 - 61.
7. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-11.
8. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RL, et al. Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002 Jun 20; 346 (25): 1937 - 47.
9. Barton S, Hawkes EA, Witherspoon A, Cunningham D. Are we ready to stratify treatment for diffuse large B-cell lymphoma using molecular hallmarks? *Oncologist* 2012; 17(12):1562-73.
10. Said JW. Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need? *Mod Pathol* 2013 Jan; 26 Suppl 1:S42-56.
11. Hans CP, Weisenberger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275 -282.
12. Ninan MJ, Wadhwa PD, Gupta P. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2011 Mar; 52(3): 360-73.
13. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY RN, Green TM, Li Y, Tzankov A, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia* 2012; 2103-2113.
14. Perry AM, Mitrovic Z, Chan WC. Biological prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Control* 2012 Jul; 19(3):214-26.
15. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Stromal gene signatures in large B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2008; 359 (22): 2313 -2323.
16. Meyer PN, Fu K, Greiner T, Smith L, Delabie J, Gascoyne R, et al. The stromal cell marker SPARC predicts for survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with Rituximab. *Am J Clin Pathol* 2011; 135 (1):54-61.
17. Cardessa-Zalzmann TM, Colomo L, Gutiérrez G, Chan WC, Weisenberger D, Climent F, et al. High microvessel density determines a poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with Rituximab plus chemotherapy. *Haematologica* 2011; 96(7): 996-1001.
18. Rimsza LM, Roberts RA, Miller TP, Unger JM, LeBlanc M, Braziel RM, et al. Loss of MHC class II gene and protein expression in diffuse large B-cell lymphoma is related to decreased tumor immunosurveillance and poor patient survival regardless of other prognostic factors: a follow-up study from the Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project. *Blood* 2004; 103:4251-8.
19. Troppan K, Wenzl K, Deutsch A, Ling H, Neumeister P, Pichler M. MicroRNAs in diffuse large B-cell lymphoma: implications for pathogenesis, diagnosis, prognosis and therapy. *Anticancer Res* 2014 Feb; 34(2): 557-64.
20. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009 Oct 22; 114(17): 3533-7.
21. Lin P, Medeiros LJ. The impact of MYC rearrangements and "double hit" abnormalities in diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2013 Sep; 8(3): 243-52.
22. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011 Feb 24; 117(8):2319-31.
23. Jain P, Fayad LE, Rosenwald A, Young KH, O'Brien S. Recent advances in de novo CD5+ diffuse large B cell lymphoma. *Am J Hematol* 2013 Sep; 88(9):798-802.
24. Cultrera JL, Dalia SM. Diffuse large B-cell lymphoma: current strategies and future directions. *Cancer Control* 2012 Jul; 19(3): 204-13.
25. Pasqualucci L. The genetic basis of diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Opin Hematol* 2013 Jul; 20(4): 336-44.
26. Staudt LM. II. Therapy of DLBCL based on genomics. *Hematol Oncol* 2013 Jun; 31 (Suppl 1):26-8.
27. Guevara NM, Jaramillo PE, Rendón J, Gaviria LM. Caracterización de factores pronósticos al diagnóstico de pacientes con Linfoma B difuso de células grandes en un Hospital Universitario, 2009-2012. *Acta Med Colomb* 2014; 39: 137-147.
28. Lindenmeyer LP, Hegele V, Caregnato JP, Wüst D, Graziotin L, Stoll P. Follow-up of patients receiving rituximab for diffuse large B cell lymphoma: an overview of systematic reviews. *Ann Hematol* 2013 Nov; 92(11): 1451-9.