

Prevalencia de linfocitosis monoclonal de células b y factores asociados: metaanálisis 2002-2012

Monoclonal b-cell lymphocytosis prevalence and associated risk factors: meta-analysis 2002-2012

MSc. Rossana Villegas-Gracia^I, MSc. Patricia Jaramillo Arbeláez^{II},
MSc. Jaiberth Antonio Cardona-Arias^{III}

^I Programa de Bacteriología, Universidad de Córdoba. Montería, Colombia.

^{II} Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^{III} Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia. Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

RESUMEN

Introducción: los estudios sobre linfocitosis monoclonal de células B presentan prevalencias con una amplia divergencia y limitaciones en su validez interna y externa por las especificidades de los grupos estudiados; la mayoría emplean muestreos no probabilísticos y no presentan el control de sesgos. No se ha analizado la magnitud del fenómeno según sexo y grupo etario, lo que impide la consolidación de una hipótesis sobre sus factores asociados.

Objetivo: estimar la prevalencia global de linfocitosis monoclonal de células B y específica según sexo y edad, 2002-2012.

Métodos: se realizó un metaanálisis con búsqueda de investigaciones originales publicadas en seis bases de datos multidisciplinarias. Se calculó la prevalencia global de linfocitosis monoclonal de células B y específicas según sexo y tipo de población. Se calcularon intervalos para la diferencia de proporciones entre las prevalencias de hombres y mujeres y entre la población general, enferma y con antecedente familiar de leucemia linfocítica crónica.

Resultados: se incluyó una población de 18 527 individuos en quienes se halló una prevalencia de linfocitosis monoclonal de células B del 7,8 %; se evidenció que no existen diferencias entre la prevalencia de hombres (8,7 %) y mujeres (7,8 %), mientras que en la comparación en las tres poblaciones analizadas la prevalencia fue estadísticamente mayor en enfermos (24 %), menor en la población general (6,7 %) y en individuos con antecedente familiar de leucemia linfocítica crónica

(15 %). La prevalencia de linfocitosis monoclonal de células B fue más alta en los adultos mayores de 40 años.

Conclusión: la prevalencia más alta corresponde a individuos con enfermedades de base, seguidas de los familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con leucemia linfocítica crónica; el sexo no representó un factor asociado con la presentación de linfocitosis monoclonal de células B.

Palabras clave: prevalencia, linfocitosis, monoclonal, células B, metaanálisis.

ABSTRACT

Introduction: studies on monoclonal B-cell lymphocytosis show wide divergence prevalence and limitations in its internal and external validity since the specificities of the groups studied; the majority of researchers use non-probability sampling and do not explain the bias control. Magnitude by sex and age group has not been analyzed, which do not allow the consolidation of a hypothesis about associated factors.

Objective: to estimate the overall and specific prevalence of monoclonal B-cell lymphocytosis for sex and age, 2002-2012.

Methods: a meta-analysis search for original investigations published in six databases. The overall and specific prevalence of monoclonal B-cell lymphocytosis was calculated by sex and type of population. Intervals were calculated for the difference in proportions between the prevalence in men and women and in general and sick population and with family history of chronic lymphocytic leukemia.

Results: A prevalence of 7, 8 % of monoclonal lymphocytosis was found in a population of 18 527 individuals included in this study and no difference of prevalence in men (8,7 %) and women (7,8 %) was found, while in the comparison of the three analyzed populations the prevalence was statistically higher in patients (24 %), lower in the general population (6,7 %) and in individuals with family history of chronic lymphocytic leukemia (15 %). The prevalence of monoclonal B-cell lymphocytosis was higher in adults over 40 years.

Conclusion: the higher prevalence corresponds to individuals underlying base diseases followed by relatives in first degree of patients with chronic lymphocytic leukemia; sex did not represent an associated factor with the presentation of monoclonal B-cell lymphocytosis.

Keywords: prevalence, lymphocytosis, monoclonal, B cells, meta-analysis.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del grupo de neoplasias de células B maduras, caracterizada por la acumulación de linfocitos B CD5+ de pequeño tamaño en la sangre periférica, la médula ósea y los tejidos linfoides.¹ Más del 25 % de los pacientes con LLC son asintomáticos; sin embargo, los que presentan estadios avanzados de la enfermedad tienen mayor riesgo de sufrir infecciones bacterianas o

víricas secundarias a hipogammaglobulinemia o trastornos de la inmunidad T, respectivamente.¹ En esta enfermedad se observan, tanto formas leves, con una expectativa de vida similar a la de población sana del mismo grupo etario, como otras graves con una sobrevida aproximada de 2 años, generalmente asociada a enfermedad activa o avanzada.²

La LLC tiene una incidencia anual de 2,7 por 100 000 personas en Estados Unidos. El riesgo de desarrollarla se incrementa progresivamente con la edad y es 2,8 veces más alto para los hombres que para las mujeres.¹ En el mundo occidental presenta una alta prevalencia y constituye el 30 % de las leucemias del adulto, con una incidencia de 4 por 100 000, que aumenta a 50 por 100 000 en mayores de 70 años.²

Las causas de la LLC son desconocidas, pero estudios previos han reportado su asociación con factores genéticos¹. Los familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con la enfermedad tienen 7,5 veces más riesgo que la población general de padecer esta u otra neoplasia linfóide,³ y en estos parientes y en la población general, es posible demostrar, mediante citometría de flujo, la presencia en sangre periférica de una población clonal de linfocitos B (por debajo de 5.000/mm³) con un inmunofenotipo idéntico al de la LLC, condición asintomática conocida como linfocitosis monoclonal de células B (LMB).⁴

Los estudios que reportan prevalencias de LMB presentan resultados muy variados, que dependen de factores como la edad, el sexo, la presencia de antecedentes familiares de LLC y de aspectos técnicos, como los atribuibles a diferencias en la sensibilidad de la citometría de flujo utilizada para su tamización. Un ejemplo de esto es la heterogeneidad en adultos que no tienen una historia familiar de LLC, cuyas prevalencias pueden oscilar entre 0,1 %, como es el caso de los primeros estudios que identificaron LMB de forma sistemática utilizando citometría de 2 fluorocromos⁵, y 12 %, como se reporta en un estudio realizado en Salamanca (España) que utilizó citometría de flujo de 8 colores.⁶

Entre los grupos en los que se ha estudiado este tema, la prevalencia más alta corresponde a familiares sanos de primer grado de consanguinidad de pacientes con la LLC familiar; esta es una condición caracterizada por la presencia de dos o más personas con el diagnóstico de LLC en la misma familia. En general, la prevalencia de LMB entre los familiares de primer grado de consanguinidad de pacientes con LLC fluctúa entre el 13,5 % y el 18 %⁷⁻⁹. Esto puede ser comparado con 3 - 5 % en la población general utilizando métodos de laboratorio con una sensibilidad similar.⁷

Existen otros factores descritos en la literatura que podrían contribuir a la presencia de LMB; entre ellos se encuentra ser hombre, dado que algunos investigadores han reportado prevalencias mayores en este grupo¹⁰. También se han comunicado incrementos de la prevalencia con la edad, con un patrón similar al de la LLC. Matos y col¹⁰ realizaron un estudio de LMB en familiares de primer grado de pacientes con LLC esporádica (no familiar), donde encontraron una prevalencia por edad de 0 (0/54) en individuos menores de 40 años; del 2,5 % (2/81) entre los 40 y 60 años; y del 15,6 % (5/32) en mayores de 60 años.

La relación existente entre la LMB y diferentes enfermedades como las producidas por agentes infecciosos, sigue sin estar totalmente clara. Un estudio presenta al virus de la hepatitis C (VHC) como un factor que podría participar en el desarrollo de la LMB, ya que esta entidad fue detectada en el 28,5 % (35/123) de pacientes infectados con el virus, con una tendencia al aumento en sujetos con enfermedad hepática más avanzada. El análisis según el subtipo de LMB pone de manifiesto una

mayor frecuencia de los tres fenotipos (LMB tipo LLC, LMB con fenotipo LLC atípico y LMB CD5-) en infectados por el VHC frente a personas sanas.¹¹

Además, el fenotipo LMB tipo LLC corresponde aproximadamente al 70 % de los casos en la población general, mientras que este subtipo de LMB se observó en el 37 % de infectados con VHC, y la LMB con fenotipo LLC atípico y LMB CD5- constituyeron el 46 % y 17 % de los casos con VHC, respectivamente¹¹. La causa subyacente de la asociación entre VHC y LMB es desconocida, pero algunos estudios han relacionado la infección vírica con una variedad de trastornos linfoproliferativos y se ha reportado que la estimulación antigénica crónica podría tener alguna implicación en la patogénesis de la LLC.^{12,13}

Dentro de la LMB el número de clones circulantes de células B puede ser heterogéneo, que permite la subclasificación de la LMB tipo LLC en dos subgrupos: LMB clínica (cLMB) y LMB detectada solo por tamización. La primera se caracteriza por la presencia de linfocitosis y una concentración de células B clonales mayor o igual a $1,5 \times 10^9/L$; la segunda es solo detectada durante estudios de tamización en población saludable utilizando técnicas altamente sensibles, y tiene un recuento de células B clonales menor de $0,05 \times 10^9/L$, también conocida como LMB de recuento bajo¹⁴. Las personas con cLMB son más propensas a la progresión a una LLC, en comparación con aquellos con LMB de recuento bajo¹⁵. Los datos procedentes de trabajos realizados en el Reino Unido y Estados Unidos muestran que el recuento absoluto de linfocitos B es el determinante más importante en la progresión a LLC^{16, 17}, y se concluye que a mayor número de células B clonales, mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Todos estos aspectos reflejan la necesidad de realizar una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de estimar la prevalencia global de LMB y específica según sexo, edad y tipo de población, a partir de estudios originales reportados en la literatura científica en el periodo 2002-2012.

MÉTODOS

Tipos de estudio: Revisión sistemática con metaanálisis.

Búsqueda e identificación de estudios: se realizó una búsqueda de artículos de investigación originales publicados en 6 bases de datos multidisciplinarias: PubMed, Ovid, Science Direct, Scielo, Scopus y Embase. Se hizo una búsqueda exhaustiva de artículos originales en las bases de datos citadas y se emplearon los siguientes términos: *monoclonal B lymphocytosis, m Monoclonal B cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia, monoclonal B-cell lymphocytosis*, con sus homólogos en español. Además, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados para identificar otras que no se encontraron en las bases de datos.

Tamización de artículos y aplicación de criterios de inclusión: se incluyeron artículos originales publicados entre 2002 y 2012, con términos de búsqueda en el título o resumen, estudios observacionales longitudinales o transversales, que reportaran la prevalencia de LMB e incluyeran información sobre factores asociados como edad, sexo o antecedentes familiares.

Elección de artículos y aplicación de criterios de exclusión: artículos con problemas de validez interna por el manejo estadístico, con muestras estadísticamente pequeñas y que no cumplieren los criterios de validez y rigor

contemplados en las guías STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

Recolección y extracción de la información: para garantizar la exhaustividad del protocolo de investigación se realizó una búsqueda por sensibilidad, sin circunscribirla a términos *MeSH (Medical Subject Heading)* o *DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud)*, la cual permitió la obtención de un mayor número de estudios frente a la búsqueda por especificidad. Los artículos obtenidos se exportaron al programa *EndnoteWeb* para la eliminación de duplicados; la aplicación del protocolo de investigación se llevó a cabo por dos investigadores de forma independiente para garantizar la reproducibilidad de la búsqueda y selección de artículos. Las discrepancias se resolvieron por consenso y referencia a un tercero. La extracción de la información se realizó con base en un protocolo y se almacenó en una base de datos diseñada en Excel. Se realizó por cada investigador en dos ocasiones diferentes (en un periodo de un mes) de forma independiente, con el fin de garantizar la reproducibilidad intra e inter-observador de la información recolectada y analizada. Dicha reproducibilidad se verificó con la obtención de un coeficiente *kappa* mayor que 0,95, calculado para las variables sexo, año de publicación, tipo de población estudiada y técnica de citometría de flujo utilizada, así como coeficiente de correlación intraclase de 1.00 para la edad.

Análisis de la información: para describir los artículos se calcularon frecuencias absolutas y relativas e intervalos de confianza del 95 % para proporciones. La caracterización de los estudios se realizó con base en las variables de lugar, persona y tiempo, con énfasis en el sexo, el país, el tipo de población y el año de publicación. Se calculó la prevalencia global de LMB y las prevalencias específicas según sexo y tipo de población, con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. Para la estimación combinada de la prevalencia, se hizo la suma de la totalidad de pacientes incluidos en los estudios; este valor se tomó como denominador mientras que el numerador correspondió a la sumatoria de los pacientes que presentaron el evento en cada estudio. Se calcularon intervalos para la diferencia de proporciones entre las prevalencias halladas en hombres y mujeres, así como en diferentes tipos poblacionales. Se realizaron comparaciones de la prevalencia de LMB en población general, enferma y con antecedente familiar de LLC, y análisis de la modificación del efecto (interacción o confusión) según el sexo.

Para los análisis se emplearon *Excel* y el *Programa para análisis Epidemiológico de Datos Tabulados de la Organización Panamericana de la Salud (EPIDAT)* versión 3.1.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial se identificaron 36 140 artículos, de los cuales se eliminaron

35 477 debido a la aplicación de los criterios de temporalidad y palabras clave en título o resumen; además, se eliminaron 450 duplicados. En el proceso de tamización se realizó la lectura de 213 estudios de los cuales se eliminaron 190 porque no cumplían con el tipo de estudio ni reportaban la prevalencia de LMB, quedando 23 elegibles, de los cuales fueron eliminados 3 por cumplir con algunos de los criterios de exclusión ([figura 1](#)).

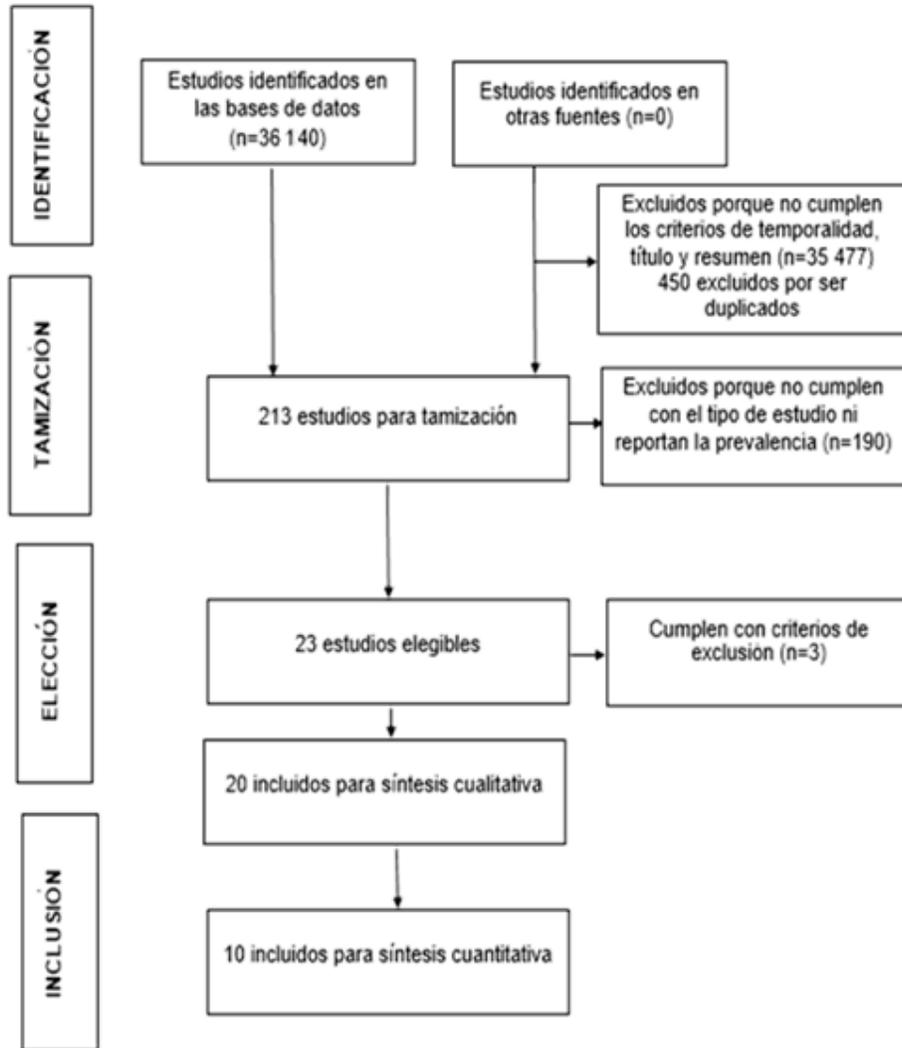


Fig. 1. Flujograma de selección de los artículos.

De los estudios incluidos el 50 % se realizó en los Estados Unidos; el segundo lugar en frecuencia fue para estudios desarrollados en Europa. Nueve estudios incluyeron personas sanas, 6 se desarrollaron en sanos con antecedente familiar de LLC, y el resto en personas enfermas. A pesar de incluir personas en un rango de edad entre 14 y 97 años, la mayoría se hicieron en adultos medios y adultos mayores (mayores de 40 años) ([tabla 1](#)).

De los 20 artículos, el 60 % informó el recuento absoluto de linfocitos y solo el 35 % reportó el recuento de linfocitos B, y se encontró un promedio de $2,97 \times 10^9/L$ y $1,35 \times 10^9/L$, respectivamente. La técnica empleada para el diagnóstico de la LMB fue la citometría de flujo en todos los estudios; sin embargo, el número de fluorocromos utilizados fue diferente, con un mínimo de 2 y un máximo de 8. El número mínimo de eventos adquiridos por muestra fue de 1×10^5 y el máximo, de 5×10^6 , dato informado en el 40 % de los artículos.

Tabla 1. Características de los artículos y de la población de estudio

Autor	Año	País	Tipo de población	Edad (años) Media(Rango)
Baseggio L ²²	2012	Francia	Personas con enfermedad linfoproliferativa crónica de células B con t(14;18) y sus variantes	Sin dato
Casabonne D ²³	2012	España	Voluntarios sanos seleccionados al azar del Sistema de Atención Primaria de Salud de Salamanca-España	70 (43-95)
Lanasa M ²⁴	2011	EUA	Miembros no afectados de familias con LLC* de alto riesgo	Sin dato
Mulligan C ²⁵	2011	Australia	Personas sanas atendidas en una institución prestadora de servicios de salud	69,7 (14-97)
Fazi C ¹¹	2010	Italia	Pacientes diagnosticados con hepatitis C	55 (24-82)
Goldin L ³	2010	EUA	Familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con LLC	56,1
Howard M ¹⁹	2010	EUA	Pacientes con leucemia de linfocitos grandes granulares o con linfocitosis de células NK	61
Lanasa M ²⁶	2010	EUA	Miembros no afectados de familias con LLC de alto riesgo	67 (43-94)
Nieto W ²⁷	2010	España	Voluntarios sanos del sistema de Atención Primaria en Salud de Salamanca	62 (40-97)
Landgren O ²⁸	2009	EUA	Muestras prediagnósticas de individuos que posteriormente desarrollaron LLC	70(61-79)
Matos D ¹⁰	2009	Brazil	Familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con LLC esporádica	63,4
Nieto W ⁶	2009	España	Voluntarios sanos del sistema de atención primaria en salud de Salamanca	62 (40-97)
Fuller S ²⁹	2008	Australia	Familiares no afectados de una familia seguida por tres generaciones con 11 personas diagnosticadas con LLC	52
Rawstron A ¹⁶	2008	Reino Unido	Pacientes de consulta externa con recuentos sanguíneos normales	74(62-80)
			Pacientes con linfocitosis	71(39-99)
Shanafelt T ³⁰	2008	EUA	Pacientes con diagnóstico de LLC en estadio Rai 0	70
Rachel J ⁵	2007	EUA	Donantes de sangre	66
Shim Y ³¹	2007	EUA	Voluntarios sanos	53
Ghia P ²⁰	2004	Italia	Pacientes ambulatorios sin antecedentes o sospecha de malignidad	77
Marti G ⁹	2003	EUA	Familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con LLC	No especifican
Wang C ³²	2002	Canadá	Pacientes con linfocitosis y diagnóstico clínico y de laboratorio de LLC	70

LLC- Leucemia linfocítica crónica

En el metaanálisis se incluyeron 18 527 individuos. El 89,7 % eran de la población general, el 7,8 % tenían antecedente familiar de LLC y el 2,5 % presentaban una enfermedad de base; la prevalencia global de LMB fue del 7,8 %. Nueve estudios presentaron la prevalencia específica en hombres (población de 2 124 individuos) y mujeres (población de 2 326 individuos); en los primeros fue del 8,7 % (IC95 = 7,4 % y 9,9 %) y en las mujeres fue del 7,8 % (IC95 = 6,7 % y 8,9 %) (tabla 2). La prevalencia de LMB en la población general fue del 6,7 % (de 16 610 individuos); en este grupo se halló una prevalencia específica en hombres del 5,4 % (IC95 = 4,3 % y 6,5 %) y en mujeres del 4,7 % (IC95 = 3,7 % y 5,7 %). En el grupo de individuos con antecedente familiar de LLC se incluyeron 1 460 personas en quienes la prevalencia fue del 14,8 % (IC95 = 12,34 % y 16,65 %), con el 16,3 % en hombres y el 12,0 % en mujeres. En personas enfermas se incluyó una población de 457 individuos en quienes la prevalencia fue del 23,8 % con intervalo entre 19,83 % y 27,87 % (tabla 2).

En el metaanálisis que evaluó el efecto del sexo sobre la frecuencia de LMB se evidenció que no existen diferencias entre hombres y mujeres (como se muestra en el *Forest Plot*, (IC95 = 0,88 - 1,38). Se debe precisar que el metaanálisis se realizó bajo el modelo de efectos fijos ya que hubo homogeneidad en los estudios (como se muestra en el gráfico de *Galbraith* y en la prueba de heterogeneidad de *Dersimonian* y *Laird's* = 13,4; p = 0,1437). Además, no hubo sesgo de publicación (como se ve en el *Funnel Plot* con el valor p del estadístico de *Begg* = 0,5915 y el gráfico de *Egger* con el valor p en la prueba de *Egger* = 0,5915) y el gráfico de influencia del análisis de sensibilidad evidenció que ningún estudio modificó ostensiblemente el resultado global (figura 2).

Tabla 2. Prevalencia global de linfocitosis monoclonal de células B y específica según sexo y tipo de población

Autor	Número de sujetos	Prevalencia linfocitosis monoclonal de células B %		
		Global	Hombres	Mujeres
Población general				
Casabonne D	452	15,9	16 (35/216)	16 (37/236)
Mulligan C	3 551	11,6	No especifican	No especifican
Nieto W	639	14,8	No especifican	No especifican
Landgren O	45	97,7	No especifican	No especifican
Nieto W	608	12	14 (39/284)	10 (34/324)
Rawstron A	Cohorte 1: 1 520	5,1	No especifican	No especifican
	Cohorte 2: 2 228	13,9	No especifican	No especifican
Rachel J	5 141	0,12	No especifican	No especifican
Shim Y	1 926	0,57	1 (6/934)	1 (5/992)
Ghia P	500	3,8	4 (10/231)	3 (9/269)
Subtotal	16 610	6,7 (1 118)	5,4 (90/1 665)	4,7 (85/1 821)
Personas con antecedente familiar de leucemia linfoide crónica				
Goldin L	505	17,0	20(42/215)	15 (44/290)
Lanasa M	88	12,5	No especifican	No especifican
Lanasa M	622	16,2	No especifican	No especifican
Matos D	167	4,2	6 (5/73)	2 (2/94)
Fuller S	45	11,1	No especifican	No especifican
Marti G	33	18,2	No especifican	No especifican
Subtotal	1 460	14,8 (216)	16,3 (47/288)	11,98 (46/384)
Enfermos				
Baseggio L	37	18,9	No especifican	No especifican
Fazi C	123	28,5	24 (18/76)	36 (17/47)
Howard M	57	28,1	25 (9/36)	33 (7/21)
Shanafelt T	112	41,9	34 (20/59)	51 (27/53)
Wang C	128	3,1	No especifican	No especifican
Subtotal	457	23,8 (109)	27,4 (47/171)	42,15 (51/121)
TOTAL	18 527	7,8 (1 443)	8,7 (184/2 124)	7,8 (182/2 326)

Al realizar la comparación de la prevalencia de LMB en los tres tipos de individuos incluidos se hallaron diferencias significativas, siendo mayor en enfermos y menor en la población general: *I*) en enfermos se halló una prevalencia del 61 % mayor frente a las personas con antecedente familiar de LLC (la diferencia total fue entre el 4,6 % y el 13,5 %); *II*) la prevalencia en enfermos fue 3 veces mayor que en la población general; y *III*) la prevalencia en las personas con antecedente familiar fue 2,1 veces la hallada en la población general. Al comparar las razones de prevalencia y de *odds* entre hombres y mujeres de los tres grupos y en la población total, se halló que solo en los estudios que incluyeron personas con otras enfermedades hubo una mayor prevalencia en las mujeres ([tabla 3](#)).

A pesar de que los estudios no tienen unos grupos etarios comparables, fue posible observar que la mayoría incluyen adultos y adultos mayores y que, además, hay un aumento de la prevalencia de LMB a medida que aumenta la edad, y se encontraron reportes del 0 % en menores de 40 años ¹⁰ y del 75 % en mayores de 90 ⁶.

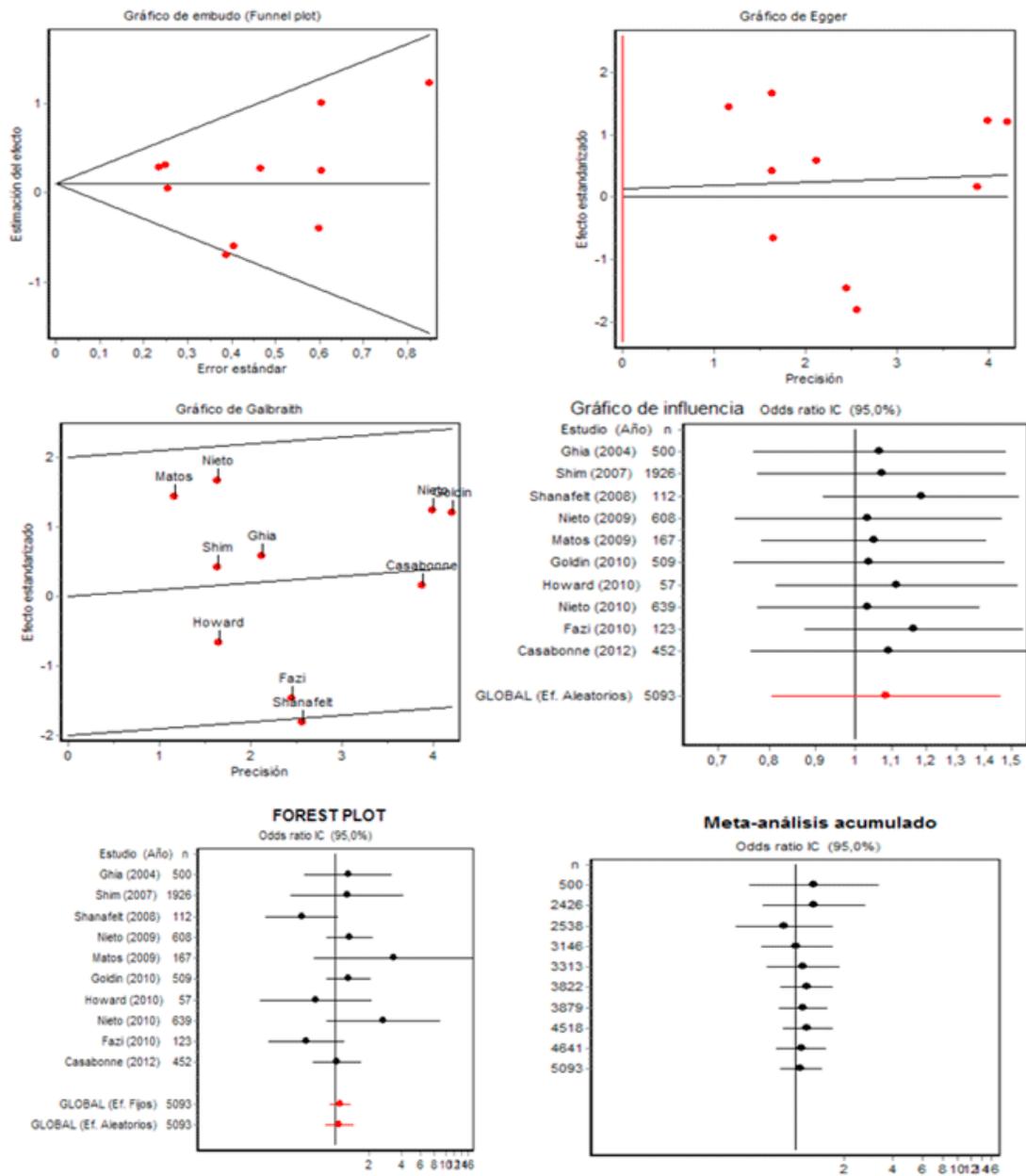


Fig. 2. Metaanálisis de la probabilidad de presentar linfocitosis monoclonal de células B según sexo.

Tabla 3. Comparación de la prevalencia de linfocitosis monoclonal de células B en la población general, enferma y con antecedente familiar, y análisis de la modificación del efecto (interacción o confusión), según el sexo

Comparación de la prevalencia de linfocitosis monoclonal de células B en población general, enferma y con antecedente familiar			
Grupo 1 (P ₁)	Grupo 2 (P ₂)	RP (IC 95%)	IC 95% P ₁ -P ₂
Enfermos	Con antecedente familiar	1,61 (1,31 - 1,98)*	4,6 a 13,5*
	Población general	3,41 (2,87 - 4,06)*	12,8 a 20,9*
Antecedente familiar	Población general	2,12 (1,85 - 2,42)*	5,9 a 9,7*
Análisis de la modificación del efecto del sexo			
		RP (IC 95%)	OR (IC 95%)
TOTAL (Hombre / Mujer)		1,11 (0,91 - 1,35)	1,12 (0,90 - 1,38)
Enfermos (Hombre / Mujer)		0,65 (0,47 - 0,90)*	0,52 (0,32 - 0,85)*
Antecedente familiar (Hombre/Mujer)		1,36 (0,93 - 1,98)	1,43 (0,92 - 2,22)
Población general (Hombre / Mujer)		1,16 (0,87 - 1,54)	1,16 (0,86 - 1,58)

RP (IC 95 %): Razón de prevalencia con su intervalo de confianza del 95 %.

IC 95 % P₁-P₂: Intervalo de confianza para la diferencia de proporciones con valor p calculado con el estadístico Z.

OR (IC 95 %): Razón de odds con su intervalo de confianza del 95 %.

* - Valor p = 0,000

DISCUSIÓN

La prevalencia general de LMB encontrada en este estudio fue del 7,8 %, con los valores más altos en personas con alguna enfermedad de base hematológica y no hematológica, seguidos por personas con antecedente familiar de LLC; además, se evidenció que no existen diferencias entre hombres y mujeres.

En este trabajo se observó que la mayor parte de los artículos provienen de Estados Unidos, esto puede atribuirse a que este país cuenta con varias instituciones universitarias y hospitalarias dedicadas a la investigación de enfermedades oncológicas. Solo el instituto nacional de cáncer (NCI), tiene un total de 66 instituciones en todo el país y sus sedes se encuentran principalmente en universidades dedicadas a la investigación, que albergan a cientos de científicos patrocinados por el NCI; quienes realizan una amplia variedad de investigaciones sobre los orígenes y la evolución del cáncer.¹⁸

En cuanto a las características de la técnica de citometría de flujo empleada en los artículos incluidos, es importante resaltar que a mayor número de fluorocromos y células adquiridas, mayor es su sensibilidad, lo que puede aumentar la prevalencia de LMB. En una investigación realizada en Italia por Fazi y col donde se utilizó citometría de flujo de 5 colores, se encontró una prevalencia en personas sanas del 7,7 %; estas personas tenían recuentos de leucocitos y de linfocitos dentro de los intervalos biológicos de referencia.¹⁴ Asimismo, en el estudio realizado por Nieto y col en España, con citometría de flujo de 8 colores, se detectó una prevalencia para LMB del 12 % en 608 sujetos sanos⁶. Cabe resaltar que las diferencias entre estos

dos últimos estudios, además del número de fluorocromos, se puede explicar en el número de células estudiadas, que fueron 5×10^5 células en el estudio italiano y 5×10^6 en el español, lo que deja claro que la sensibilidad de la técnica hace que la prevalencia de la LMB aumente de forma considerable.

En este sentido, la utilización de métodos de detección cada vez más sensibles ha conducido a la identificación de clones cada vez más pequeños de LMB. Por ejemplo, el recuento medio de células tipo LLC reportadas en el estudio de Nieto⁶ fue de $0,17 \times 10^9/L$; estos casos de LMB de recuento bajo deben distinguirse de la cLMB porque como se había mencionado anteriormente, estos últimos son más propensos a la progresión a una LLC¹⁵.

Aunque la definición de LMB excluye características de un trastorno linfoproliferativo como linfadenopatía u organomegalia, enfermedad autoinmune o infecciosa⁴, varios estudios se han centrado en determinar la prevalencia y posible asociación de esta entidad con enfermedades hematológicas y no hematológicas. Un claro ejemplo es la investigación realizada por Fazi y col¹¹, donde se estudiaron pacientes infectados con el VHC y se encontró una prevalencia de LMB del 28,5 %. Esta prevalencia es más alta que la reportada en la población general sana y con antecedentes familiares de LLC. Aunque no se conoce con exactitud la causa subyacente de esta asociación se cree que se correlaciona con la persistencia de la infección viral, ya que la frecuencia fue mayor en individuos con estadios más avanzados de la enfermedad (cirrosis hepática), lo que podría haber originado los clones de células B. Algunos investigadores han sugerido que el entrecruzamiento entre la proteína de la envoltura del HCV E2 y la molécula CD81 de la superficie celular de linfocitos B puede ser crucial para la estimulación de estas células.¹¹

En cuanto a la prevalencia de LMB en pacientes con enfermedades hematológicas, una investigación reportó valores del 28 % en pacientes con leucemia de linfocitos grandes granulares o con linfocitosis de células NK (*natural killers*) (LGLL T/NK)¹⁹ al igual que en la hepatitis C. Estos datos son más altos que en otros grupos poblacionales sanos y aunque tampoco se sabe con claridad por qué se presenta este fenómeno, los investigadores dan explicaciones que podrían justificar este hallazgo. En primer lugar, es posible que la LGLL T/NK en los pacientes analizados sea una reacción directa de las poblaciones de células B anormales, no muy diferente a la función propuesta en otros estímulos, como infección viral, aloinjerto y auto-antígenos; y en segundo lugar, que tanto la LGLL T/NK como la LMB podrían ser reacciones clonales independientes, cuya estimulación antigénica crónica todavía no ha sido definida.¹⁹

En este metaanálisis, la prevalencia en las personas con antecedente familiar de LLC fue 2,1 veces la hallada en la población general. Como ya se mencionó, la LMB es más común en familias con dos o más individuos con LLC y esto constituye un factor de riesgo importante. En un trabajo realizado en 505 familiares de primer grado de pacientes con LLC, se encontró una prevalencia del 17 % de LMB. Estos resultados sugieren que la LMB en estas familias representa una predisposición hereditaria a la LLC y que estas dos entidades comparten factores de riesgo genético⁸. En otra investigación llevada a cabo por Marti y col⁹ en 9 familias con historial de LLC familiar, se encontró una prevalencia de LMB del 18 %, la expresión de monoclonalidad fue establecida por análisis de citometría de flujo y por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El aumento en el riesgo para los familiares indica que las células de fenotipo LLC representan un marcador sustituto del estado de portador en las familias con este tipo de leucemia.⁷

En la LMB algunos investigadores han reportado prevalencias mayores en los varones que en las mujeres^{10, 20}, aunque la diferencia ha sido menor que en la LLC donde esta relación es de 2:1²¹. Otros estudios poblacionales de LMB no han mostrado diferencias consistentes en el género⁶. Los resultados del presente estudio no mostraron diferencias significativas en el riesgo de sufrir LMB entre hombres y mujeres y se halló que solo en los trabajos que incluyeron personas con otras enfermedades hubo una mayor prevalencia en las mujeres, lo cual no podría ser atribuible al sexo, sino a la enfermedad de base. Desafortunadamente, las investigaciones incluidas no exploraron el posible efecto confusor del sexo, lo cual mejoraría la validez interna de estos y la calidad de las conclusiones relacionadas con esta asociación.

Se ha encontrado que uno de los principales factores de riesgo para la presencia de LMB es la edad, la cual tiene un patrón similar al de la LLC. En las familias de alto riesgo, la probabilidad de obtener un incremento de LMB con la edad es del 61 % a los 90 años de edad⁸. En la investigación de Nieto y col⁶ se pudo comprobar que las poblaciones de células B clonales se detectaron progresivamente con el aumento de la edad.

Una de las ventajas más importantes de realizar un metaanálisis de estudios observacionales como este, es que proporciona una herramienta para ayudar a comprender y cuantificar las fuentes de variabilidad en los resultados entre los estudios; además, aumenta el poder estadístico de los desenlaces, permite estudiar subgrupos de la población y resolver incertidumbres cuando los estudios son discordantes. Sin embargo, también se presentan ciertas limitaciones como los sesgos potenciales en los estudios originales, la extrema diversidad de diseños de los trabajos y el reporte incompleto o no estandarizado de los resultados.

Entre las limitaciones del estudio se destaca que algunas investigaciones no incluyeron la edad media de los participantes ni el rango, por lo cual no fue posible relacionar esta variable con la frecuencia de LMB; solo uno de los artículos reportó análisis de la confusión para la edad, lo cual limita la validez interna de los estudios. De los 20 artículos incluidos en la síntesis cualitativa, solo diez pudieron ser tomados para la síntesis cuantitativa por deficiencias en el reporte de los resultados de los estudios individuales, donde se focalizaban los análisis en los positivos sin dar cuenta de la distribución y los resultados de algunas variables entre los negativos, y la mayoría de los estudios realizaron muestreos no probabilísticos, lo cual podría afectar la validez externa de los resultados.

Se concluye que existe gran variedad en la prevalencia de LMB, dependiente de las características de la población examinada y de los métodos de detección utilizados para su identificación. Se observó que las prevalencias más altas corresponden a poblaciones con enfermedades de base hematológica y no hematológica, seguidas de los familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con LLC; además, el sexo no representó un factor asociado con la presentación de LMB.

Investigaciones posteriores deberían unificar y estandarizar el número y tipo de fluorocromos utilizados para la detección de LMB, máxime al tener presente que en 2012 el consorcio Euroflow publicó los primeros artículos que explicaban en detalle el proceso de estandarización y validación de nuevos procedimientos para el diagnóstico y seguimiento de leucemias y linfomas, con el fin de mejorar la reproducibilidad en los procedimientos y la subsecuente estimación de la prevalencia de LMB.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Prchal JT, Seligsohn U. Williams Hematology. 8 ed New York: Mc Graw Hill; 2010. p.1431-7.
2. Sarmiento M, Palacios M, Scolnik M, Ramirez F, Stanganelli C, Cabrera J, et al. Evolución de la leucemia linfática crónica valor predictivo del inmunofenotipo, el CD 23 soluble y la morfología. Medicina (Buenos Aires). 2002;62:305-12.
3. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. Blood. 2004;104(6):1850-4.
4. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. Br J Haematol. 2005;130(3):325-32.
5. Rachel JM, Zucker ML, Fox CM, Plapp FV, Menitove JE, Abbasi F, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis in blood donors. Br J Haematol. 2007;139(5):832-6.
6. Nieto WG, Almeida J, Romero A, Teodosio C, Lopez A, Henriques AF, et al. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. Blood. 2009;114(1):33-7.
7. Rawstron AC, Yuille MR, Fuller J, Cullen M, Kennedy B, Richards S, et al. Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. Blood. 2002;100(7):2289-90.
8. Goldin LR, Lanasa MC, Slager SL, Cerhan JR, Vachon CM, Strom SS, et al. Common occurrence of monoclonal B-cell lymphocytosis among members of high-risk CLL families. Br J Haematol. 2010;151(2):152-8.
9. Marti GE, Carter P, Abbasi F, Washington GC, Jain N, Zenger VE, et al. B-cell monoclonal lymphocytosis and B-cell abnormalities in the setting of familial B-cell chronic lymphocytic leukemia. Cytometry B Clin Cytom. 2003;52(1):1-12.
10. Matos DM, Ismael SJ, Scrideli CA, de Oliveira FM, Rego EM, Falcao RP. Monoclonal B-cell lymphocytosis in first-degree relatives of patients with sporadic (non-familial) chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2009;147(3):339-46.
11. Fazi C, Dagklis A, Cottini F, Scarfo L, Bertilaccio MTS, Finazzi R, et al. Monoclonal B cell lymphocytosis in hepatitis C virus infected individuals. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78(Suppl. 1):S61-S8.
12. Gharagozloo S, Khoshnood I J, Shokri F. Hepatitis C virus Infection in Patients with Essential Mixed Cryoglobulinemia, Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Pathol Oncol Res. 2001;7(2):135-9.
13. Vladareanu AM, Ciufu C, Neagu AM, Onisai M, Bumbea H, Vintilescu AM, et al. The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders--preliminary results. J Med Life. 2010;3(3):320-9.

14. Fazi C, Scarfo L, Pecciarini L, Cottini F, Dagklis A, Janus A, et al. General population low-count CLL-like MBL persists over time without clinical progression, although carrying the same cytogenetic abnormalities of CLL. *Blood*. 2011;118(25):6618-25.
15. Te Raa GD, van Oers MH, Kater AP. Monoclonal B-cell lymphocytosis: Recommendations from the Dutch working group on CLL for daily practice. *Neth J Med*. 2012;70(5):236-41
16. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton J, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359(6):575-83.
17. Shanafelt TD, Kay NE, Jenkins G, Call TG, Zent CS, Jelinek DF, et al. B-cell count and survival: Differentiating chronic lymphocytic leukemia from monoclonal B-cell lymphocytosis based on clinical outcome. *Blood*. 2009;113(18):4188-96.
18. Instituto nacional de cáncer de los institutos nacionales de salud de EEUU. Un cambio en la conversación: La inversión de la nación en la investigación del cáncer, 2012. (citado enero 26, 2014). Disponible en <http://www.cancer.gov/espanol/instituto/plan-presupuesto>.
19. Howard MT, Bejanyan N, Maciejewski JP, Hsi ED. T/NK large granular lymphocyte leukemia and coexisting monoclonal B-cell lymphocytosis-like proliferations an unrecognized and frequent association. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(6):936-41.
20. Ghia P, Prato G, Scielzo C, Stella S, Geuna M, Guida G, et al. Monoclonal CD5+ and CD5- B-lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly. *Blood*. 2004;103(6):2337-42.
21. Shanshal M, Haddad RY. Chronic lymphocytic leukemia. *Dis Mon*. 2012;58(4):153-67.
22. Baseggio L, Geay MO, Gazzo S, Berger F, Traverse-Glehen A, French M, et al. In non-follicular lymphoproliferative disorders, IGH/BCL2-fusion is not restricted to chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;158(4):489-98.
23. Casabonne D, Almeida J, Nieto WG, Romero A, Fernandez-Navarro P, Rodriguez-Caballero A, et al. Common Infectious Agents and Monoclonal B-Cell Lymphocytosis: A Cross-Sectional Epidemiological Study among Healthy Adults. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52808.
24. Lanasa MC, Allgood SD, Slager SL, Dave SS, Love C, Marti GE, et al. Immunophenotypic and gene expression analysis of monoclonal B-cell lymphocytosis shows biologic characteristics associated with good prognosis CLL. *Leukemia*. 2011;25(9):1459-66.
25. Mulligan CS, Thomas ME, Mulligan SP. Monoclonal B-lymphocytosis: demographics, nature and subclassification in 414 community patients. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(12):2293-98.
26. Lanasa MC, Allgood SD, Volkheimer AD, Gockerman JP, Whitesides JF, Goodman BK, et al. Single-cell analysis reveals oligoclonality among low-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Leukemia*. 2010;24(1):133-40.

27. Nieto WG, Teodosio C, Lopez A, Rodriguez-Caballero A, Romero A, Barcena P, et al. Non-CLL-like monoclonal B-cell lymphocytosis in the general population: prevalence and phenotypic/genetic characteristics. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(Suppl 1):S24-34.
28. Landgren O, Albitar M, Ma W, Abbasi F, Hayes RB, Ghia P, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2009;360(7):659-67.
29. Fuller SJ, Papaemmanuil E, McKinnon L, Webb E, Sellick GS, Dao-Ung LP, et al. Analysis of a large multi-generational family provides insight into the genetics of chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol.* 2008;142(2):238-45.
30. Shanafelt TD, Kay NE, Call TG, Zent CS, Jelinek DF, LaPlant B, et al. MBL or CLL: Which classification best categorizes the clinical course of patients with an absolute lymphocyte count $\geq 5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ but a B-cell lymphocyte count $< 5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$? *Leuk Res.* 2008;32(9):1458-61.
31. Shim YK, Vogt RF, Middleton D, Abbasi F, Slade B, Lee KY, et al. Prevalence and natural history of monoclonal and polyclonal B-cell lymphocytosis in a residential adult population. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007;72(5):344-53.
32. Wang C, Amato D, Rabah R, Zheng J, Fernandes B. Differentiation of monoclonal B lymphocytosis of undetermined significance (MLUS) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with weak CD5 expression from CD5- CLL. *Leuk Res.* 2002;26(12):1125-9.

Recibido: Noviembre 04, 2014.

Aceptado: Diciembre 07, 2014.

MSc. Rossana Villegas-Gracia. Universidad de Córdoba, Facultad Ciencias de la Salud, Programa de Bacteriología, Montería-Colombia. Carrera 6 No. 76-103
Teléfono Fijo: 7860319 Teléfono Celular: 3135464930. E-mail:
rossanvillegas7@hotmail.com