



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**IMPACTO PRONÓSTICO DE LA RELACIÓN ALBÚMINA-
GLOBULINA EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON
LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDE TRATADOS CON
INMUNOQUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DE APOYO MARÍA
AUXILIADORA EN EL PERIODO ENERO 2017 - DICIEMBRE
2019**

TESIS

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Morales Cuzquén, Luis Gustavo (ORCID: 0000-0003-0475-2093)

ASESOR

Mg. Beltran Garate, Brady (ORCID: 0000-0003-4469-3817)

Lima, Perú

2023

Metadatos Complementarios

Datos de autor

AUTOR: Morales Cuzquén, Luis Gustavo

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 40389570

Datos de asesor

ASESOR: Mg. Beltrán Garate, Brady Ernesto

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 29585402

Datos del Jurado

PRESIDENTE: Dr. De La Cruz Vargas, Jhony Alberto DNI: 06435134
(Orcid: 0000-0002-5592-0504)

MIEMBRO: Dr. Gómez Moreno, Henry Leónidas DNI: 29287263
(Orcid: 0000-0002-3415-9701)

MIEMBRO: Mg. Pichardo Rodríguez, Rafael DNI: 46687078
(Orcid:0000-0003-3316-4557)

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.27

Código del Programa: 912016

DEDICATORIA

A Dios por ser siempre mi guía y luz en momentos difíciles durante mi carrera.

A mis padres Juan Francisco Morales Rivera y Lila Esperanza Cuzquén Chimpén por todo el apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A mis hijos porque ellos serán siempre el motivo de superación.

A mis docentes por inspirarme cada día a ser mejor y a superarme.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a cada docente de la Universidad Ricardo Palma por su asesoría y seguimiento por la culminación de esta presente tesis; mención especial al director de la tesis, el Dr. Jhony De La Cruz, a mi asesor de la tesis Dr. Brady Beltrán Garate y a los Dr. José Manuel Vela Ruiz, Mg. Luis Roldan Arbieta, quienes me brindaron su apoyo y conocimientos para la elaboración de la misma.

RESUMEN

Introducción: La inflamación crónica juega un papel importante en el desarrollo de la carcinogénesis, existen determinados reactantes de fase aguda que suelen aumentar o disminuir ante una inflamación, por ello tiene un papel importante el rol de la relación albúmina y globulina (RAG).

La proporción más baja de albúmina-globulina ha sido asociada en varios estudios a un aumento de la mortalidad por cáncer (esófago, estómago, colon, recto y pulmón). Sin embargo, ningún estudio realizado en el Perú ha evaluado la relación entre la Albumina /Globulina y el resultado pronóstico en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). Es por ese motivo que será importante investigar el valor pronóstico de RAG, ya que ayudará tanto a médicos como a pacientes a predecir el pronóstico individual de la propia enfermedad.

Objetivo: Determinar el valor pronóstico de la RAG en la sobrevida de pacientes con DLBCL tratados con inmunoterapia en el Hospital María Auxiliadora del Perú durante el período 2017 – 2019.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo. Nuestro estudio recopiló los datos de 161 pacientes con DLBCL diagnosticados y tratados en el Hospital María Auxiliadora durante el periodo de 2017 – 2019; la obtención de los datos se realizó a través de historias clínicas (HC) de cada paciente.

La relación albúmina / globulina se calculó utilizando los datos obtenidos en la HC y mediante la siguiente fórmula: $[RAG = \frac{Albumina\ sérica}{(Proteína\ total - Albumina\ sérica)}]$. Determinando sobrevida global y ajustada por la relación albúmina- globulina a 3 y 5 años por Kaplan-Meier; análisis multivariado por Regresión de Cox de la relación albumina-globulina, estadio clínico (ANN ARBOR), ECOG, edad, sexo y tratamiento.

Resultados: Se calculo una mediana de tiempo de supervivencia igual a 41,24 meses.

Conclusiones: Se puede afirmar que el impacto pronóstico de la RAG menor a 1.22 g/dL fue significativo frente a la sobrevida global de pacientes con DLBCL.

Palabras clave: Linfoma difuso células B, pronóstico, relación albúmina/globulina.

ABSTRACT

Introduction: Chronic inflammation plays an important role in the development of carcinogenesis, there are certain acute phase reactants that can increase or decrease inflammation, so the role of albumin and globulin (RAG) plays an important role.

A lower albumin-globulin ratio has been associated in several studies with increased mortality from cancer (esophagus, stomach, colon, rectum, and lung). However, no study conducted in Peru has evaluated the relationship between AGR and prognostic outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Therefore, it will be important to investigate the prognostic value of the AGR, as it will help both physicians and patients to predict the individual prognosis of their own disease.

Objective: To determine the prognostic value of AGR in the survival of patients with DLBCL treated with immunochemotherapy at the María Auxiliadora Hospital in Peru during the period 2017-2019.

Methods: An observational, analytical, longitudinal and retrospective study was conducted. Our study collected data from 162 patients with DLBCL diagnosed and treated at Maria Auxiliadora Hospital during the period of 2017 - 2019; data collection was performed through medical records of each patient.

The albumin/globulin ratio was calculated using the data obtained in the HC and by the following formula: $[AGR = \text{Serum albumin} / (\text{Total protein} - \text{Serum albumin})]$. Determining overall survival and adjusted for albumin-globulin ratio at 3 and 5 years by Kaplan-Meier; multivariate analysis by Cox regression of albumin-globulin ratio, clinical stage (ANN ARBOR), ECOG, age, sex and treatment.

Results: A median survival time equal to 41.24 months was calculated.

Conclusions: It can be affirmed that the prognostic impact of AGR less than 1.22 g/dL was significant compared to the overall survival of patients with DLBCL.

Key words: Diffuse B-cell lymphoma, prognosis, albumin/globulin ratio.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	2
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	4
1.2.1. PROBLEMA GENERAL	4
1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS	4
1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA	5
1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	6
1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	6
1.6.1. OBJETIVO GENERAL.....	6
1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	8
2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	8
2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES	12
2.2. BASES TEÓRICAS	12
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	18
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	22
3.1. HIPÓTESIS.....	22
3.1.1. HIPÓTESIS GENERAL	22
3.1.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.....	22
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN	23

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....	24
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	24
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	24
4.2.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	24
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	25
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	25
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS	25
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	26
4.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	27
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
5.1. RESULTADOS	29
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	34
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	41
6.1. CONCLUSIONES	41
6.2. RECOMENDACIONES.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXOS	51
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS.....	51
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS	52
ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA	53
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	54
ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS	56
ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN.....	56
ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER	57
ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA	59

ANEXO 9: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	62
ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	64
ANEXO 11: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP. Error! Bookmark not defined	65
ANEXOS VARIADOS.....	66
DATOS Y GRAFICOS POTENCIA ESTADISTICA.....	68

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resultados descriptivos de las variables analizadas en el estudio	29
Tabla 2. Tabla de mortalidad de sobrevida de casos por linfoma difuso de células b grande.....	30
Tabla 3. Análisis de sobrevida global ajustada por la relación albúmina/globulina (ARG)	31
Tabla 4. Análisis de comparaciones globales.....	32
Tabla 5. Análisis bivariado y multivariado entre RAG, estadio III de Ann Arbor <i>superior</i> , ECOG y Edad mayor de 60 años mediante Regresión de riesgos proporcionales de Cox.....	33
Tabla 6. Potencia estadística.....	34

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un problema de salud pública mundial por su elevada carga, en especial para los países en vías de desarrollo. Cada año se diagnostica algún cáncer a más de 18 millones de personas a nivel mundial, cifra que, según se prevé, ascenderá a 29,5 millones en 2040. ⁽¹⁾

Aunque la incidencia del cáncer es menor en América del Sur (204,3 casos nuevos por 100 000 habitantes) que en Europa (281,5 por 100 000) o los EE UU (352,2 por 100 000), la mortalidad sigue siendo mayor. El incremento de la incidencia de cáncer en el Perú se explica en gran medida por los determinantes sociales de la salud, como son la pobreza, educación y urbanización; así como por la exposición de la población a factores de riesgo. ⁽²⁾

Entre los cánceres con mayor carga de enfermedad en el Perú se encuentra en segundo puesto la Leucemia y Linfoma, detrás del cáncer de estómago en primer lugar y seguido por el cáncer cérvix, mama y pulmón. Este hecho se debe principalmente a la falta de un diagnóstico y tratamiento oportuno, lo cual está en parte relacionado con un menor acceso a los servicios de salud por parte de la población y a la falta de un modelo pronóstico que ayude a identificar las oportunidades para un tratamiento efectivo que generaría una reducción de la carga proyectada. ⁽¹⁾

Es por ello que el presente trabajo de investigación nace de la necesidad de descubrir y comprender nuevos modelos pronósticos que ayuden a predecir el pronóstico de vida de determinadas patologías oncológicas como el Linfoma difuso de células B grandes, en ese contexto adquiere vital importancia la relación albumina-globulina. Por tal motivo es importante conocer el valor de la relación albumina- globulina sobre el pronóstico de los pacientes, ya que, ayudará tanto a médicos como a pacientes a predecir su pronóstico individual de la enfermedad.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) se refiere a un tipo de linfoma maligno que es clínicamente heterogéneo y es la forma más prevalente de linfoma no Hodgkin en adultos. Tiene una de las tasas de mortalidad más altas en la mayoría de las regiones en desarrollo del mundo. ⁽³⁾ En la mayoría de países, el DLBCL es un cáncer de células B, que ha tenido una tasa alta de mortalidad.

Aproximadamente del 30 al 40 por ciento de todos los casos de LNH de células B recién diagnosticadas en Europa y EEUU son causados por DLBCL. En Estados Unidos, la incidencia aumenta con la edad, pasando de 0,3/100.000/año de entre 35 y 39 años, a 26,6/100.000/año entre 80 y 84 años. Los pacientes con DLBCL, constituyen más del 50% de la población y tienen más de 60 años; además, es el linfoma más común relacionado con la infección por VIH. ⁽⁴⁾ Es así que en Europa y EE.UU. la mayoría de casos LNH de células B son diagnosticados a causa del DLBCL, precisamente en pacientes adultos mayores, siendo importante que se pueda diagnosticar a tiempo para prevenir infecciones.

El DLBCL representa aproximadamente el 40% de los linfomas no Hodgkin en América Central y América del Sur, prevaleciendo el sexo masculino representando el 55%, siendo la edad promedio de 64 años; se manifiesta en forma más temprana en los sujetos de raza negra que en personas de raza blanca. Un aproximado del 30 % de los pacientes tiene síntomas B y la mitad de los casos presentan la deshidrogenasa láctica elevada. ⁽⁵⁾ Cabe precisar que, en América del Sur y Central, la mayoría de casos de LNH de células B son diagnosticados a casusa del DLBCL son en varones, predominando en adultos (40 a 60 años), lo contrario a la realidad de Europa.

En Ecuador, el DLBCL representó el 49% de todos los linfomas diagnosticados entre los años 2006 y 2010. De estos, el 4% son extraganglionares su ubicación más usual es en el tracto gastrointestinal precisamente en el estómago y zona

ileocecal. Conforme el “Registro de Oncología de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) – Quito”, el promedio anual de LNH comprendido entre los años ya mencionados, fueron de 88 casos en hombres y 90 en mujeres. El promedio anual de defunciones por ambos sexos fue de 43 y 40 años respectivamente. ⁽⁶⁾

En el Perú, el linfoma no Hodgkin (LNH) es el undécimo neoplasia más usual diagnosticada en el año 2020. La Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (LARC) en su proyecto Globocan del 2018 se sitúa al LNH en las 10 neoplásicas más usuales en el Perú con una incidencia de 9.9 % y una tasa de mortalidad de 3.8 por 100 000 habitantes. ⁽⁷⁾

Un estudio de supervivencia de pacientes con DLBCL, encontró que la mayoría tenía más de 60 años (68%). En mujeres, el 52% ECOG 0/1 estuvo presente en el 66%. La primera etapa fue (57%). Se observaron lesiones extraganglionares en sólo el 38% de los pacientes. El lactato deshidrogenasa estaba elevado en la mayoría de los pacientes (56%). Los 52% de pacientes tenían valores de hemoglobina >12. La tasa de respuesta fue del 85 %, de los cuales el 65 % fue de respuesta completa y el 20 % de respuesta parcial. La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 67%, lo que lleva a la conclusión de que las tasas de supervivencia de los pacientes con DLBCL son similares a las reportadas en estudios previos. ⁽⁸⁾ Siendo así que, en Perú, la mayoría de casos de DLBCL son en pacientes mayores de 60 años, similar al contexto de países de América del Sur y Central; además, presentan una tasa de supervivencia de cinco años.

La proporción de albúmina/globulina (RAG), que incluye la albúmina y la globulina, son dos componentes importantes del suero humano y han recibido mucha atención como un factor de pronóstico confiable para muchas neoplasias malignas. En el caso de la albúmina, se utiliza para reflejar el estado nutricional y la respuesta inflamatoria de los pacientes, mientras que la globulina juega un papel importante en la inmunidad y la inflamación. De hecho, se ha informado que la disminución de la albúmina asociada con el aumento de la globulina es un indicador pronóstico de supervivencia en pacientes con varios tipos de cáncer, pero hasta el momento no está claro si la RAG puede predecir el resultado en pacientes con DLBCL. ⁽⁹⁾ Es así que aún no se tiene estadísticas que la disminución de la albúmina asociada con el aumento de la globulina es un

indicador pronóstico de supervivencia en este tipo de cáncer.

Por lo tanto, es importante demostrar esta relación RAG, porque puede ser un predictor simple y efectivo para un pronóstico confiable en pacientes con DLBCL, ya que nunca se ha informado su predicción para la supervivencia general, y por lo tanto para optimizar los resultados y ayudar con estratificación de riesgo en un futuro próximo.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. PROBLEMA GENERAL

¿Cuál es el impacto pronóstico de la RAG en la sobrevida global de los pacientes con DLBCL tratados con inmunoterapia en el Hospital Apoyo María Auxiliadora durante el periodo enero 2017 a diciembre 2019?

1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS

1. ¿Cuál es el tiempo de sobrevida global a los 3 y 5 años de pacientes con diagnóstico de DLBCL?
2. ¿Cuál es el valor pronóstico de RAG menor a 1,22 gr/dl frente a la sobrevida global en pacientes con diagnóstico de DLBCL?
3. ¿Cuál es el valor pronóstico del Estadio Ann Arbor mayor o igual de III frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL?
4. ¿Cuál es el impacto pronóstico del IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL?
5. ¿Cuál es el impacto pronóstico de la NCCN-IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL?
6. ¿Cuál es el valor pronóstico del nivel de DHL mayor a 480 UI/l frente a la peor sobrevida de pacientes con DLBCL?
7. ¿Cuál es la presencia de afectación de grupos ganglionares y extra ganglionares o metástasis más frecuente frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL?
8. ¿Cuál es el valor pronóstico de edad mayor de 60 años frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL?

9. ¿Cuál es el valor pronóstico ajustado por las variables significativas entre las variables RAG menor a 1,22gr/dl; Estadio Ann Arbor mayor o igual de III; ECOG mayor o igual a 2; edad mayor de 60 años y sexo masculino en pacientes con diagnóstico de DLBCL?

1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

La línea de investigación del presente trabajo es el desarrollo de intervenciones para la prevención y control de la patología oncológica, una de las prioridades nacionales sanitarias para la investigación entre 2019 y 2023. Está en relación con la segunda prioridad de investigación del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas: INICIB de la Universidad Ricardo Palma.

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio aportó información útil acerca del pronóstico que brinda la relación albúmina/globulina en la sobrevida de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes; también, permitió poder compararlo con otros modelos pronósticos como el IPI y NCCN-IPI. Asimismo, proporcionó datos acerca de los factores clínicos-epidemiológicos asociados a la enfermedad que pudieron alterar su evolución clínica y predisponer a una mayor mortalidad, de esta manera, se podrá ayudar a establecer protocolos o programas de actuación que fueran aplicables en un futuro para los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes en los diferentes hospitales del país reduciendo así la carga de la enfermedad asociada al linfoma, y a la vez ayudar a realizar un manejo integral para estos pacientes.

Por ello, los resultados de la presente investigación contribuyeron al conocimiento científico que se tiene hasta el momento acerca del DLBCL y podría conceder aportes para la realización de futuras nuevas medidas pronósticas que guíen el manejo de las pacientes en años venideros. Finalmente, el presente trabajo tuvo una gran trascendencia, ya que confiere datos a nivel mundial sobre una enfermedad con alta carga de enfermedad al día de hoy, y motivó a la realización de mayores estudios retrospectivos por parte del personal de salud.

1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

Con respecto a la delimitación temática, la investigación abordó el impacto pronóstico de la relación albúmina-globulina en la sobrevida de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con inmunoterapia. Entorno al aspecto espacial, la investigación se realizó en el Hospital María Auxiliadora, es así que se contó con la autorización de dicho Hospital, ya que cuenta con el apoyo del Servicio de Oncología, INICIB y Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma.

También se puede precisar que las delimitaciones de la población en el estudio fueron solo los pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con inmunoterapia.

Finalmente, delimitación poblacional es que la investigación tomó datos del periodo de enero de 2017 y diciembre de 2019, con los servicios de estadística e informática se limita a un horario de atención y poder obtener la información necesaria en el formulario de recopilación de datos. La forma de obtener los datos fue mediante la lectura de las historias clínicas y el tiempo destinado a esa parte fue de 3 horas diarias hasta completar toda la población asignada. La letra escrita por el personal médico en las historias clínicas fue ilegible y fue difícil identificar la información necesaria.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el impacto pronóstico de la RAG menor a 1.22 g/dL con la sobrevida global de pacientes con DLBCL tratados con inmunoterapia en el Hospital María Auxiliadora durante el período enero del 2017 a diciembre del 2019.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el tiempo de sobrevida global a los 3 y 5 años de pacientes con diagnóstico de DLBCL.
2. Determinar el valor pronóstico de RAG menor a 1,22 gr/dL frente a la sobrevida global en pacientes con diagnóstico de DLBCL.

3. Determinar el valor pronóstico del Estadio Ann Arbor mayor o igual de III frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL.
4. Determinar el impacto del IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL.
5. Determinar el impacto de la NCCN-IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL.
6. Determinar el valor pronóstico del nivel de DHL mayor a 480 UI/l frente a la peor sobrevida de pacientes con DLBCL.
7. Determinar la presencia de afectación de grupos ganglionares y extra ganglionares o metástasis más frecuente frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL.
8. Determinar el valor pronóstico de edad mayor de 60 años frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL.
9. Determinar el valor pronóstico ajustado por las covariables significativas entre las covariables RAG menor a 1,22 gr/dL, Estadio Ann Arbor mayor o igual de III, ECOG mayor o igual a 2, edad mayor de 60 años y sexo masculino en pacientes con diagnóstico de DLBCL.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Se encontraron ocho estudios internacionales incluyendo dos metaanálisis, donde se encuentran relación entre RAG y la sobrevida de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

Jelicic Jelena et al. en su estudio sobre “Desafíos estadísticos en el desarrollo de modelos pronósticos en el Linfoma difuso de células B grandes: Comparación entre modelos existentes – Una sistemática en Dinamarca 2020”. Realizó una búsqueda bibliográfica donde se identificó 46 artículos que propusieron 55 modelos pronósticos diferentes para DLBCL mediante la combinación de diferentes trastornos clínicos, de laboratorio y otros de importancia pronostica. Además, seis estudios utilizaron nomogramas para evitar la clasificación de riesgos para crear modelos de pronóstico. En el proceso de desarrollo de nuevos modelos predictivos, solo unos pocos estudios han evaluado la discriminación y/o calibración para comparar modelos existentes basados en diferentes métodos estadísticos. No existen herramientas estadísticas generales para facilitar la comparación de modelos de pronóstico en DLBCL.⁽¹⁰⁾

Jongheon Jung, et al. en su publicación sobre “El nivel elevado de la relación entre la proteína C reactiva y la albúmina antes del tratamiento predice un pronóstico inferior en el linfoma difuso de células B grandes” en China 2021. Evaluado a 186 pacientes con DLBCL, el grupo relación proteína c y albumina (CAR) alto tuvo una respuesta completa significativamente peor a la terapia de inducción en una mediana de seguimiento de 32,5 meses (64,4 % frente a 92,6 %; $p < 0,001$), con un seguimiento general de 3 años supervivencia (68,3 % frente a 96,2 %; $p < 0,0001$) y supervivencia libre de progresión a 3 años (53,5 % frente a 88,0 %; $p < 0,0001$). Para los pacientes mayores de 60 años, CAR alto se asoció con un mal pronóstico (SG: $p = 0,0038$, PFS: $p = 0,0015$). Por lo tanto, CAR puede complementar IPI en el contexto de LDCBG con resultados importantes; CAR elevado antes del tratamiento predice significativamente una

peor supervivencia general y libre de progresión; finalmente, la relación albúmina a globulina (RAG), la ferritina sérica y la beta 2 microglobulina fueron marcadores pronósticos potencialmente útiles. ⁽¹¹⁾

Liu P., et al. en su estudio sobre “Comparación de la eficacia y el pronóstico de diferentes tratamientos de primera línea para el linfoma difuso de células B grandes de edad avanzada” en China 2020. Todos los pacientes se dividieron en un grupo similar a R-CHOP y un grupo similar a CHOP de acuerdo con el programa de dosificación. Se compararon las características demográficas y clínicas, tiempo de supervivencia y factores pronósticos de los dos grupos. En el grupo similar a R-CHOP, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10 meses y la mediana de supervivencia general fue de 30 meses. Las tasas de SLP a 1 y 2 años fueron 46,2 % y 19,2 % respectivamente, y las tasas de SG a 1, 2 y 5 años fueron 79,5 %, 59,0 % y 19,2 % respectivamente. En el grupo similar a CHOP, la mediana de SLP fue de 7 meses y la mediana de SG fue de 15 meses. Las tasas de SLP a 1 y 2 años fueron del 27,5 % y del 12,5 % respectivamente. Las tasas de SG a 1, 2 y 5 años fueron 65,0 %, 32,5 % y 13,8 %, respectivamente. La mediana del tiempo de SLP y del tiempo de SG en el grupo R-CHOP fue significativamente mejor que en el grupo CHOP. ⁽¹²⁾

Sing-Hoon Jung, et al. en su estudio sobre “Lactato deshidrogenasa sérica con un sistema en la puntuación de la inflamación es útil para predecir respuesta y la supervivencia en pacientes con enfermedades de diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes”, en Corea del Sur 2015; en el análisis, el factor desfavorable independiente para supervivencia libre de progresión (HR 5,15; p=0,001) fue ECOG \geq 2 (HR 3,50, p=0,001) y el factor desfavorable para supervivencia global (HR 5,898, p=0,001) y ECOG \geq 2 (HR 3,525, p = 0,001), la puntuación de Glasgow pronostica basada en la respuesta inflamatoria sistémica, determinada mediante la medición de los niveles séricos de PCR, albúmina y LDH se correlaciona con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Se concluyó que estos marcadores inflamatorios pueden ser predictores clínicos útiles y confiables para pacientes vivos con DLBCL recién diagnosticados. ⁽¹³⁾

Guo-yue Lv, et al. en su artículo sobre “La proporción de albúmina a globulina antes del tratamiento puede servir como marcador pronóstico en cánceres

humanos: un metaanálisis” en China 2017, se analizaron 28 estudios con 15 356 pacientes de cáncer. En consecuencia, una relación albumina-globulina (RAG) previa al tratamiento más baja se asoció con una supervivencia global deficiente (HR = 2,08, IC del 95 %: 1,78 - 2,44 , resultado univariable; HR = 1,75, IC del 95 %: 1,56 -1,97, resultado multivariable), supervivencia libre deficiente (HR = 1,96) , IC del 95 %: 1,8 - 2,59, resultado univariado; HR = 1,6 % de IC del 95 %: 1,26-2,1 , resultado multivariado) y supervivencia libre de progresión deficiente (HR = 1,89, IC del 95 %: 1,61 - 2,22, resultado univariante. HR = 1,66, IC 95%: 1,32-2,0, resultados multivariados). Por otro lado, la RAG previa al tratamiento baja también se asocia con una mayor mortalidad a los 5 años (RR = 2,12, IC del 95 %: 1, 8-3,03). Se ha demostrado que la RAG baja antes del tratamiento está asociada con una SG y una SLP disminuidas. Por otro lado, una RAG debe usarse como marcador de pronóstico en la terapia del cáncer y previa al tratamiento más baja se asocia con una mayor mortalidad a los 5 años. Por lo tanto, RAG debe usarse como marcador de pronóstico en la terapia del cáncer.

(14)

Jieshan Chi, et al. en su estudio “Valor pronóstico de la relación albúmina / globulina en la supervivencia y metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer: revisión sistemática y metaanálisis” en China 2018, Se reclutaron 4136 pacientes y el análisis mostró que un RAG bajo se asoció con una supervivencia general deficiente en varios tipos de cáncer (HR = 1,87; IC del 95 %; 1,50-2,34; P <0,001). Los resultados posteriores mostraron un mayor riesgo de linfoma de ganglio linfático en el grupo de AGR bajo en comparación con el grupo de AGR alto (HR = 2,24; IC del 95 %, 1,49-3,36; P <0,001). En conclusión, este metaanálisis mostró que una RAG baja se asoció significativamente con una SG más baja y tasas más altas de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer. Se necesita más investigación para descubrir el papel de RAG en el pronóstico de los pacientes con cáncer. ⁽¹⁵⁾

Seok – Hyun Kima, et al. en su estudio, sobre “Impacto pronóstico de la proporción de albúmina a globulina antes del tratamiento en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) tratados con R-CHOP”, en China 2018. Se revisaron los datos de 232 pacientes con DLBCL tratados con antraciclinas quimioterapias de primera línea entre 2004 y 2017, y los pacientes

con puntajes de RAG $\geq 1,22$ gr/dL y $< 1,22$ gr/dL se asignaron a grupos de RAG alto y bajo, respectivamente. La tasa de respuesta completa fue menor en el grupo de RAG baja que en el grupo de RAG alta (59,1 % frente a 81,3 %; $p < 0,001$), la mortalidad relacionada con el tratamiento también fue mayor en el grupo de RAG baja que en el grupo de RAG alta (1,0% vs ,3% %, $p=0,009$). El grupo RAG bajo con una supervivencia global de 26,87 meses, IC 95 % = ,19-9,55 tuvo una reducción significativa comparando a la supervivencia global con el RAG elevado de 148,83 meses, IC 95 % = 76, 26-221, 41; $p < 0.001$. En el análisis, la RAG baja fue un factor independiente de mal pronóstico de supervivencia global. Por tanto, se descubrió que la RAG previa al tratamiento es útil para predecir la respuesta al tratamiento, la toxicidad inducida por el tratamiento y el pronóstico en pacientes con DLBCL tratados con R-CHOP. ⁽¹⁶⁾

Wenqin Yue, et al. en su estudio, sobre “La ratio albúmina / globulina pretratamiento como predictor significativo en pacientes con linfoma de células B grandes”, en China 2018. Se estudiaron 335 pacientes con DLBCL recién diagnosticados, analizados antes del tratamiento y se dividieron en grupos de RAG bajo y alto. El grupo de RAG bajo, presentó características clínicas más adversas, como mayor edad, sexo (femenino), lactato deshidrogenasa elevada, síntomas B, estadio avanzado, número de sitios extraganglionares ≥ 2 y el mayor índice predictivo internacional. RAG se correlacionó negativamente con la edad, la puntuación IPI, la puntuación ECOG, el estadio de Ann Arbor, los síntomas B, la LDH y la enfermedad extraganglionar, pero positivamente con el sexo. Por otro lado, los pacientes con RAG bajo tuvieron una pobre supervivencia global ($p=0,001$). Este análisis también mostró que la RAG baja fue un predictor negativo independiente de la supervivencia global (HR = 0,613, IC del 95 % = 0, 12-0,910, P = 0,015). Además, RAG diferenció a los pacientes con diferente pronóstico en los grupos de linfoma de células B del centro no germinal en estadio III-IV y no GCB. La RAG baja también se asoció con una supervivencia general deficiente en ambos grupos. En este estudio, se investigó la relación entre la RAG previa al tratamiento y las sintomatologías clínicas de los pacientes con DLBCL y descubrimos que la RAG baja era un factor pronóstico desfavorable independiente para la supervivencia general en pacientes recién diagnosticados. Por el contrario, los pacientes con una RAG bajan tuvieron una supervivencia

general más pobre que aquellos con una RAG alta, por lo que, además de tener un valor predictivo adicional, este estudio demuestra que la RAG previa al tratamiento es un predictor simple y efectivo del pronóstico en pacientes con DLBCL, basado en el estado de Ann Arbor. ⁽¹⁷⁾

2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES

No existen estudios nacionales acerca de la relación albúmina/ globulina (RAG) y la sobrevida en Linfoma difuso de células Grandes B (DLBCL).

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

El linfoma no Hodgkin es una enfermedad en la que se forman células malignas (cancerosas) en el sistema linfático, crecen y se diseminan a diferentes velocidades: crecimiento lento (grado bajo) o crecimiento rápido (grado agresivo o alto). Los linfomas de crecimiento lento tienen pocos signos o síntomas y tienden a crecer y diseminarse lentamente. El linfoma de crecimiento rápido es progresivo y se propaga rápidamente, los signos y síntomas pueden ser graves. ⁽¹⁸⁾

El linfoma difuso de células B grandes, es uno de los linfomas no Hodgkin de crecimiento más rápido, es el linfoma no Hodgkin (LNH) más común y está compuesto por células b grandes, lo que representa el 30 - 40% de todos los LNH, afecta mayormente a pacientes de más de 60 años. ⁽¹⁹⁾

Es un cáncer agresivo, pero tiene el potencial de ser curado. La mayoría de los pacientes exhiben un aumento en el tamaño de sus ganglios en el momento del diagnóstico, lo que con frecuencia los lleva a ver a un médico; en ocasiones, la enfermedad también afecta a otros órganos incluido los ovarios, el tubo digestivo, el sistema nervioso, entre otros. ⁽²⁰⁾

Además, en los últimos años, diversos estudios han identificado biomarcadores para detectar pacientes con mal pronóstico. Tendiendo a los perfiles de expresión génica 29, análisis mutacional I30, ensayos basados en inmunohistoquímica 31-34 y evaluaciones intermedias mediante tomografía por emisión de positrones. ⁽²¹⁾

2.2.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA Y EVOLUCIÓN NATURAL

Se utilizan dos sistemas de clasificación complementarios para el linfoma no Hodgkin. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basada en la clasificación REAL (Revised European American Lymphoma) y la Formulación de Trabajo (WF). El WF documenta y describe los linfomas más comunes en términos de comportamiento biológico o grado. La clasificación REAL/OMS intenta distinguir las entidades de linfoma en función de sus características clínicas, patológicas, inmunológicas y/o genéticas únicas e incluye linfomas raros. ⁽²²⁾

2.2.3. CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LOS LINFOMAS DE CÉLULAS B: VARIANTES, SUBGRUPOS Y SUBTIPOS

- **Linfoma difuso de células grandes**
 - Variantes morfológicas comunes.
 - Centroblásticas.
 - Inmunoblásticas.
 - Anaplásico.
 - Variantes morfológicas raras.
 - Células B centro germinal-símil.
 - Células B activadas-símil.
 - Subgrupos inmunohistoquímicos.
 - LDCG CD5 positivo.
 - Células B centro germinal – símil.
 - Células B no centro germinal – símil.
- **Linfoma difuso de células grandes, Subtipos**
 - Linfoma de células grandes B, rico en células T / histocitos.
 - LDCG B primario del sistema nervioso central.
 - LDCG B primario cutáneo, del tipo de la pierna.

- LDCG B de la ancianidad EVB positivo.
- **Otros linfomas de células grandes B**
 - Linfoma de células grande B primario mediastinal (tímico)
 - Linfoma de células grandes B intravascular.
 - LDCG asociado a inflamación crónica.
 - Granulomas linfomatoide.
 - Linfoma de células grandes B ALK – positivo.
 - Linfoma plasmoblastico.
 - Linfoma de células grandes B originado en Enfermedad de Castleman asociado a HHV- 8.
 - Linfoma primario de efusiones.
- **Casos borderline**
 - Linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre LDCG B y Linfoma Burkitt.
 - Linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre LDCG B y Linfoma de Hodgkin.

El linfoma difuso de células B grandes se diagnostica mediante un análisis de una biopsia de tejido tumoral, durante la biopsia, un patólogo examina la morfología y el sistema inmunitario del tumor. Una vez que se hace un diagnóstico, se debe hacer lo que se denomina extensiones para determinar el estadio de la enfermedad; estas pruebas incluyen una biopsia de médula ósea, tomografías computarizadas del tórax, el abdomen, y la pelvis, y a veces una punción lumbar para verificar trastornos del líquido cefalorraquídeo, análisis de sangre y orina, para identificar variaciones en el hígado, los riñones. Además, se realizarán pruebas serológicas para descartar un virus diferente o una infección previa. A través de estudios, se conocerá el alcance de enfermedad y su pronóstico, y finalmente se decidirá qué curso de tratamiento es el mejor. ⁽²⁰⁾

El tratamiento del linfoma difuso de células B grandes, es comúnmente un régimen de medicamentos conocido como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina,

vincristina y prednisona) y el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan). Conocido como R-CHOP, este régimen generalmente se administra en ciclos de 3 semanas cada uno. Debido al componente activo doxorrubicina en este régimen, que tiene el potencial de causar daño cardíaco, es posible que no sea adecuado para pacientes con problemas cardíacos. Por lo tanto, existen regímenes de quimioterapia. El IPI se actualizó después de la introducción de rituximab para reflejar mejor la supervivencia asociada a la quimioinmunoterapia (R- IPI).⁽²³⁾

En la etapa I o II, R-CHOP generalmente se administra durante 3 a 6 ciclos para DLBCL que solo está presente en uno o ambos grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado del diagrama como la estructura similar a la médula que divide el tórax y el abdomen. Esto es seguido por radioterapia en la región afectada de los ganglios.⁽²³⁾

Además, en la etapa III o IV la mayoría de los médicos dan 6 ciclos de R-CHOP como primer tratamiento. Pero aún no está claro si recibir un trasplante es mejor que recibir el tratamiento inicial. Según los médicos, un trasplante debe realizarse en un estudio clínico si es un componente de tratamiento inicial. Se puede realizar un trasplante de células madres si este tratamiento reduce el tamaño del tumor, ya que es la mejor oportunidad de recuperación de los linfomas.⁽²³⁾

Aproximadamente la mitad de los pacientes con linfoma difuso de células B, son candidatos a tratamiento. Aunque la gravedad de la enfermedad y el punto actual de Índice Pronóstico Internacional (IPI) pueden tener influencia significativa. Los pacientes con estadios menos avanzados, como aquellos con IPI tienen una mejor tasa de supervivencia.⁽²²⁾

2.2.4. INFLAMACIÓN Y CÁNCER

La inflamación es la respuesta protectora del cuerpo frente a diversos estímulos nocivos; la respuesta inflamatoria aguda tiende a resolverse una vez que el agente agresor desaparece, pero esta respuesta aguda se vuelve crónica por naturaleza cuando el cuerpo no puede neutralizar con éxito los estímulos nocivos por reacciones inmunitarias anormales a los tejidos normales o por estados como la obesidad y con el tiempo, la inflamación crónica puede causar daño al ADN y

llevar al cáncer. ⁽²⁴⁾ Esta respuesta inflamatoria sistémica asociada con el cáncer puede ser modulada por citocinas, quimiocinas y otros mediadores químicos.

Las citoquinas producidas por las células inmunitarias que invaden el microambiente de un tumor activan actores de transcripción clave, incluido el factor necrosis tumoral alfa (TNF alfa), interleucina. ⁽²⁵⁾ El TNF- α producido por las células tumorales o las células huésped puede activar oncogenes y dañar el ADN y promover la actividad metastásica. ⁽²⁶⁾

Las afecciones crónicas inflamatorias también relacionadas con neoplasias linfoides, como el virus de Epstein-Barr (VEB), que causa un gran linfoma de células B en pacientes inmunocomprometidos, el linfoma de Burkitt y el linfoma de Hodgkin. ⁽²⁷⁾ Todos los aspectos del desarrollo y la progresión del tumor, pueden verse afectados por la inflamación; se han estudiado varios mecanismos que relacionan la inflamación con el cáncer; de hecho, la mayoría de los cánceres pueden prevenirse al comprender los vínculos entre estas dos condiciones. ⁽²⁴⁾

2.2.5. RELACIÓN ALBÚMINA / GLOBULINA (RAG)

La albúmina y la globulina son los principales componentes de las proteínas séricas totales humanas. La globulina funciona principalmente como un papel importante en la inmunidad y la inflamación, por lo que la globulina sérica elevada se asocia con varios tipos de enfermedades inflamatorias crónicas. Estos dos tipos de proteínas están estrechamente relacionados con el estado nutricional e inflamatorio de los pacientes. ⁽¹⁵⁾

2.2.6. FACTOR DESNUTRICIÓN

Los estudios que utilizan biomarcadores y predictores de desnutrición se están desarrollando en todo el mundo, y los niveles de albúmina sérica previos al tratamiento y la supervivencia en un grupo heterogéneo de cánceres pueden usarse para predecir la línea de base. Se sabe que es un excelente marcador de pronóstico. Definir mejor el riesgo nutricional para los pacientes con cáncer. La albúmina sérica es el indicador de pronóstico más válido y el marcador nutricional disponible más ampliamente estudiado para evaluar el estado proteico. Cuando se utiliza la albúmina como prueba para indicar el estado nutricional humano, se debe tener en cuenta que la albúmina tiene una vida media prolongada de aproximadamente 20 días y niveles séricos elevados. Esto convierte a la

albúmina en un factor tardío de desnutrición debido a su vida media. Valores de 2,8 a 3,5 g/dl indican desnutrición leve, 2,1 a 2,7 g/dl desnutrición moderada y valores por debajo de 2,1 g/dl desnutrición severa. ⁽²⁸⁾

Esta desnutrición también debilita la inmunidad celular y humoral, la función fagocítica y otros mecanismos de defensa de los pacientes con cáncer. Y aunque la albúmina sérica se encuentre en niveles normales o ligeramente bajos conduce a un mal pronóstico en pacientes con cáncer debido a su Insuficiencia en el tratamiento. ⁽²⁹⁾

2.2.7. BIOMARCADORES INFLAMATORIOS

Se necesita un nuevo marcador pronóstico para identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de diferentes estrategias terapéuticas. La evidencia acumulada indica una asociación entre el estado nutricional e inflamatorio sistémico y la progresión del cáncer. Entre las principales proteínas séricas, los cambios en la albúmina y la globulina reflejan un estado inflamatorio crónico. ⁽³⁰⁾

La albúmina se caracteriza por ser una proteína de fase aguda negativa, y su reserva se modifica en varias condiciones inflamatorias. Las citoquinas, como la interleucina y el factor de necrosis tumoral, se administran durante la respuesta inflamatoria y pueden inhibir la síntesis de albumina en los hepatocitos. ⁽³⁰⁾

El nivel de albúmina sérica es un conocido marcador pronóstico de varias neoplasias sólidas y hematológicas. La globulina está asociada a muchas proteínas de fase aguda, como la alfa 1- antitripsina, la alfa2 – macroglobulina y la haptoglobina. Varios indicadores durante la inflamación causan una rápida hiperglobulinemia, que se ha correlacionado con un mal pronóstico en varios de los tumores malignos. ⁽³⁰⁾

El cociente albúmina / globulina se utiliza principalmente como un indicador clínico del mieloma múltiple y otras enfermedades inmunoproliferativas. Además, el RAG se ha utilizado para anticipar los resultados clínicos y el pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer gástrico y carcinoma de células renales. ⁽¹⁰⁾

En los últimos años, un número cada vez mayor de estudios ha informado que la relación albúmina-globulina (RAG) podría utilizarse para predecir la mortalidad

a largo plazo en varios tipos de cáncer. Todos estos estudios indicaron que la regulación al alza de la RAG se asociaba significativamente con un mayor tiempo de supervivencia en los pacientes con cáncer y podría ser un factor pronóstico eficaz para estratificar a los pacientes con mal pronóstico. En conclusión, se demostró que una baja RAG se asoció significativamente con una menor supervivencia global (SG) y una mayor tasa de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer. ⁽¹⁴⁾

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- 1. Relación albúmina/globulina:** La proporción de albúmina a globulina (A/G) calcula la cantidad de proteína albúmina que se encuentra en la sangre en relación con la cantidad de otras proteínas (globulinas). La relación A/G debe ser superior a 1. Los valores inferiores a 1 son clínicamente significativos. Una razón normal es cuando el resultado es mayor que 1. Los valores atípicos clínicamente significativos son proporciones inferiores a 1, lo que indica el predominio de la proteína globulina sobre la proteína albúmina. ⁽¹⁵⁾
⁽²⁸⁾
- 2. Síntomas B:** Hacen referencia a síntomas sistémicos que pueden estar relacionados tanto con el linfoma de Hodgkin como con el linfoma no Hodgkin, fiebre superior a 38° C puede ser intermitente durante varias semanas si una infección, sudores profusos nocturnos y pérdida de peso involuntario al menos 10% del peso de su cuerpo durante seis meses. ⁽³¹⁾
- 3. Edad: Años** del paciente al ingreso. ⁽³²⁾
- 4. Sexo:** Un rasgo biológico no mutuamente excluyente que define a los humanos como hombres y mujeres. ⁽³²⁾
- 5. Nivel LDH:** La LDH es un tipo de proteína conocida como enzima. La LDH juega un papel importante en la producción de energía del cuerpo y se encuentra en casi todos los tejidos, incluidos la sangre, el corazón, los riñones, el cerebro y los pulmones. Desempeña un papel importante en la producción de energía del cuerpo. Enzima intracelular que refleja carga tumoral. Los valores de categorías: Normal = <480; elevado de 1 a 3 veces=480 a 1440; > 3 veces= >1440. ⁽³³⁾

6. Afectaciones extraganglionares: Ubicación de la invasión del linfoma fuera de los ganglios linfáticos. GI (gastrointestinal), pulmón, médula ósea, hígado, sistema nervioso central (SNC).⁽³⁴⁾

7. ECOG o performance status: Una escala para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. La escala ECOG evalúa el desarrollo de habilidades de un paciente en la vida diaria mientras mantiene la máxima autonomía del paciente. Este dato es muy importante a la hora de plantear el tratamiento, ya que de esta magnitud dependen los protocolos de tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. La escala ECOG se califica de 0 a 5.⁽³⁵⁾

ECOG 0: El paciente está completamente asintomático y es capaz de realizar tareas cotidianas de la vida diaria y trabajar sin ninguna dificultad.⁽³⁵⁾

ECOG 1: A pesar de realizar actividades diarias y trabajos livianos, el paciente presenta síntomas que le impiden realizar un trabajo exigente. El paciente permanece en la cama sólo durante el sueño nocturno.⁽³⁵⁾

ECOG 2: No hay forma de que el paciente trabaje. Además, hay síntomas nocturnos, que obligan a dormir varias horas cada día, pero no más de 50 días. La mayoría de necesidades personales de las personas las satisfacen ellas mismas.⁽³⁵⁾

ECOG 3: Debido a los síntomas, el paciente debe permanecer en cama por lo menos la mitad del día. Necesitan ayuda con la mayoría de las actividades de la vida diaria, incluso para vestirse.⁽³⁵⁾

ECOG 4: El paciente permanece en cama durante 100 días y requiere asistencia con todas las actividades de la vida diaria, incluida la higiene personal, la movilidad en la cama e incluso para comer.⁽³⁵⁾

ECOG 5: Muerto.⁽³⁵⁾

8. Índice Pronóstico Internacional (IPI): Puede ayudar a determinar el pronóstico de los pacientes con linfoma y mejorar el tratamiento. Depende de cinco factores. La edad del paciente, el estadio del linfoma, si el linfoma

está en un órgano fuera del sistema linfático, el estado general del paciente y el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) en la sangre.

- a. Puntuación para su cálculo (1 punto).
- b. Estadio de Ann Arbor (III – IV).
- c. Edad mayor de 60 años.
- d. Elevación de LDH.
- e. Dos o más sitios extraganglionares afectos.
- f. Estado general (escala ECOG) 2 o superior. ⁽³⁶⁾

9. National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI): Este modelo predictivo incluye cinco variables como edad, lactato deshidrogenasa (DHL), sitio extraganglionar de afectación, estadio de Ann Harbor y ECOG (rendimiento del estado). Edad entre 40-60: 1 punto, edad 60-75: 2 puntos, edad >75 años: 3 puntos, DHL entre 1 a 3 veces: 1 punto, DHL >3 veces: 2 puntos.

Sitios extranodales: medula ósea, sistema nervioso central, tubo digestivo, hígado o pulmón: 1 punto. Estadio III/IV: 1 punto, ECOG > o = 2: 1 punto, cuatro grupos fueron asignados: bajo riesgo (0-1), riesgo intermedio bajo (2-3), riesgo intermedio alto (4-5) y riesgo alto (6-8). ⁽³⁷⁾

10. Estadificación de Ann Arbor: En 1988, el sistema de clasificación de pacientes con NHL se revisó para incorporar el número y la ubicación de los sitios tumorales. Actualmente, la LNH se clasifica según Lugano: Etapa I: metástasis en un área ganglionar única, sin metástasis en ningún órgano o sitio linfático o extra linfático. En la etapa II: dos regiones de tejido linfático afectadas homolateralmente al diafragma o un compromiso focal de órgano o sitio Extra linfático. Los ganglios linfáticos bilaterales del diafragma están afectados en la etapa III. La etapa IV: uno o más afectaciones extensas o difusas de órganos extra linfáticos como el corazón, el esófago o pulmones, con o sin afectación de ganglios. ⁽³⁸⁾

- 11. Sobrevida global, supervivencia global, overall survival (SG):** El tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico o tratamiento de una afección médica hasta un evento (muerte o progresión de la enfermedad). ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾
- 12. Albúmina sérica:** Es la proteína del ser humano cuantitativamente más significativa oscila entre 3,4 - 5,4 g/dL. ⁽⁴¹⁾

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS

3.1.1. HIPÓTESIS GENERAL

Hipótesis alterna (H_1): Existen diferencias significativas entre el impacto pronóstico de la RAG $< 1,22$ gr/dL (bajo) y una menor sobrevida de pacientes con Linfoma difuso de células B grandes.

Hipótesis nula (H_0): No existen diferencias significativas entre el impacto pronóstico de la relación albúmina- globulina (RAG) $\geq 1,22$ gr/dL (alto) y la relación albúmina- globulina (RAG) $< 1,22$ gr/dL (bajo) de acuerdo con la sobrevida de pacientes con Linfoma difuso de células B grandes.

3.1.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. Existe relación entre sobrevida global a los 3 y 5 años en una muestra de pacientes con diagnóstico de DLBCL.
2. Existe relación de valor pronóstico entre RAG menor a 1,22 gr/dL y la sobrevidaglobal de pacientes con diagnóstico de DLBCL.
3. Existe valor pronóstico significativo entre el estadio III de Ann Arbor superior y la supervivencia deficiente en pacientes con DLBCL.
4. Existe impacto significativo del IPI frente al peor pronóstico de sobrevida de pacientes con DLBCL.
5. Existe impacto pronóstico significativo entre la NCCN-IPI frente a una menor sobrevida de pacientes con DLBCL.
6. Existe valor pronóstico significativo del nivel de DHL mayor a 480 UI/l frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL.
7. Existe presencia significativa de afectación de grupos ganglionares y extraganglionares o metástasis más frecuente frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL.
8. Existe valor predictivo significativo de la edad mayor de 60 años y la

supervivencia en pacientes con DLBCL.

9. Existe relación de valor pronóstico ajustado por las covariables significativas entre las covariables RAG menor a 1,22 gr/dL, Estadio Ann Arbor mayor o igual de III, ECOG mayor o igual a 2, edad mayor de 60 años y sexo masculino en pacientes con diagnóstico de DLBCL.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

VARIABLE DEPENDIENTE:

- Sobrevida global.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Edad.
- Sexo.
- Nivel de DHL.
- Afectación extraganglionar (sitio primario de la enfermedad).
- Estado funcional (ECOG)
- Índice IPI.
- Índice NCCN-IPI.
- Estadío Ann Arbor (Estadio Clínico).
- Relación Albúmina / Globulina.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio de enfoque cuantitativo porque los datos y el análisis se realizó de manera numérica, el alcance fue explicativo debido a que se evaluó el impacto entre las dos variables. El método empleado fue analítico porque se disgregaron las variables en dimensiones para analizarlas y estudiar los resultados. Fue retrospectivo porque se evaluó información de años anteriores, además el diseño fue no experimental transversal porque se analizaron los datos del periodo del 2017 al 2019.

Además, fue observacional porque no se realizó ninguna intervención o manipulación de las variables, solo se analizó la base de datos del Servicio de Oncología del Hospital María Auxiliadora Lima-Perú en el periodo de enero 2017 a diciembre 2019, por ende, se realizó una estadística descriptiva e inferencial, involucrando pacientes nacionales y extranjeros diagnosticados con DLBCL, se contó con 161 pacientes. La recopilación de datos de las variables fue de HC a través de ficha técnica con características clínicas, examen patológico y tratamiento, de donde se utilizaron variables de interés.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Con respecto a la población, estuvo compuesta por 183 historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital María Auxiliadora entre enero 2017 a diciembre 2019, identificados con el diagnóstico de DLBCL. La muestra que se empleó fue a conveniencia del investigador, estuvo conformada por 161 historias clínicas de pacientes casos, incluyendo documentos para su investigación y evaluación. Se consideraron pacientes con diagnóstico de DLBCL confirmados mediante estudios histopatológicos y de inmunohistoquímica (IHQ) y se excluyeron los pacientes con diagnóstico de otros tipos de linfoma. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar con R-CHOP de acuerdo con las pautas del centro médico. El tipo de muestreo fue no probabilístico

4.2.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de DLBCL.
- Pacientes que cuenten con una historia clínica con información clínica completa y seguimiento.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con R-CHOP en el Hospital María Auxiliadora.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de otra patología oncológica diferente a DLBCL.
- Pacientes con infección activa por hepatitis B, hepatitis C.
- Pacientes diagnosticados con cirrosis o VIH.
- Pacientes con deficiencias de desnutrición severas.

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

El desarrollo de la operacionalización de variables se muestra en el anexo N° 9.

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

En el presente estudio se empleó la técnica de la revisión documental en base a historias clínicas. El instrumento que se empleó fue fichas de recolección (ANEXO N° 10) de pacientes atendidos en el Hospital María Auxiliadora entre enero 2017 a diciembre 2019, identificados con el diagnóstico de DLBCL.

4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

Las variables de la base de datos fueron recolectadas y analizadas del Departamento de Oncología del Hospital María Auxiliadora utilizando Excel y dicotomizadas para su análisis en IBM SPSS; género (masculino, femenino), edad (<60 años; >60 años), estado funcional ECOG (0, 1 y 2-4), estadio Ann Arbor I-II y III-IV, RAG ($\geq 1,22$ gr/dL y $< 1,22$ gr/dL) y la variable dependiente supervivencia tiempo global (meses) junto con el evento esperado (vivo y

muerto).

Mediante el uso de las HC brindadas por el Hospital María Auxiliadora que cumplieron con los parámetros necesarios para recopilar información de las variables establecidas según los objetivos del trabajo de investigación y habiendo solicitado los permisos requeridos, se procedió con la recopilación de datos de los pacientes con Linfoma difuso de células B grandes. Se consideraron criterios de inclusión y exclusión para una recolección de datos verídica.

Además, se solicitó la identificación de casos en la base de datos del área de Oncología del Hospital María Auxiliadora del Perú y luego se procedió a la revisión de las historias clínicas en base a los criterios de inclusión y exclusión para su registro en la ficha de recolección de datos y trasladarlo a la base de datos del programa Excel 2019.

Se contó con la aprobación del proyecto de investigación por parte de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma, así como por la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital María Auxiliadora del Perú para que se brinden las facilidades correspondientes.

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se analizó la supervivencia global de 161 pacientes con diagnóstico de DLBCL atendidos en el Hospital María Auxiliadora desde enero de 2017 a diciembre de 2019, mediante regresión de Cox y tablas de mortalidad, determinación de SG media o mediana y se realizaron estadísticos descriptivos de variables y características de interés para su posterior determinación por supervivencia promedio y un seguimiento de 5 años. Luego se analizó el valor pronóstico de la relación albúmina/ globulina (RAG) dicotomizada a $\geq 1,22$ gr/dL o $< 1,22$ gr/dL usando las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y usamos la prueba de chi-cuadrado para determinar si había diferencias significativas entre las curvas de supervivencia Test Log-Rank, Breslow o Traneware y la media obtenida de cada uno. Se tomó un nivel de confianza del 95% y si el valor de P es inferior a 0,05 se asumirán valores estadísticamente significativos.

Se realizó un análisis bivariado de cada una de las variables pronosticas

significativas como el estadio Ann Arbor, ECOG, la albúmina sérica, RAG considerando la edad y sexo; identificando el Hazard Ratio (HR) definiéndose

como a medida del efecto de una variable al tiempo de sobrevida con intervalo de confianza (IC) del 95% y significancia, para más adelante realizar un análisis multivariado por medio de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir el valor pronóstico de las variables ajustadas con otras variables significativas, considerando la categoría de referencia al grupo de cada variable con mejor pronóstico (primera categoría), lo cual se analizó en las tablas el grupo con peor pronóstico en el programa IBM SPSS Statistics 27.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

Se analizó el uso de los datos de los pacientes de la base de datos proporcionada y se examinó con respecto a las normas éticas internacionales. La confidencialidad se mantuvo cifrando los datos y nombres de los pacientes.

La información fue proporcionada por el servicio de Oncología del Hospital María Auxiliadora, que permitió realizar el estudio correspondiente. Se honró los principios de no maleficencia, beneficencia y justicia.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, código PG 037-2022, y el Comité de Ética en Investigación del Hospital María Auxiliadora, código único HMA/CIEI/ 046/2021

4.8 LIMITACIONES

Se necesita más análisis para corroborar los datos debido a las limitaciones del estudio, que fue retrospectivo y se realizó en un determinado lugar. Como estos fueron los únicos casos en el Hospital María Auxiliadora, esto puede conducir a un sesgo de selección, pero los resultados pueden replicarse y aplicarse a poblaciones similares. Este estudio destacó la importancia de dos variables independientes; no obstante, un examen más exhaustivo sobre el linfoma determinó la aplicación de marcadores genéticos y la evaluación de nuevos marcadores.

Esta investigación se realizó utilizando una base de datos compilada con algunos

vacíos debido a errores tipográficos y a la falta de datos, por lo cual no se pudo recuperar más casos que hubieran sido de mayor utilidad para el análisis. Existen relativamente pocos estudios acerca de la relación albúmina – globulina y el DLBCL, lo cual dificulta la revisión sistemática de estos temas.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

De los 161 pacientes estudiados se observó que la media de la edad fue de 63 años con una desviación estándar de 19 años. En ese sentido, al categorizar a los pacientes por grupos de edad se observó que 58.4 % tiene más de 60 años. Además, en el presente estudio, la mayor cantidad de participantes perteneció al sexo femenino 61.5%. Por otro lado, el 57.1% de los pacientes fueron clasificados entre los estadios III – IV de la clasificación de Ann Arbor.

Las medias de albumina, globulina y proteínas totales fueron de 3.7 mg/dL, 2.9 mg/dL, y 6.7 mg/dL, respectivamente. La media de la relación albumina – globulina fue de 1.3 con una desviación estándar de 0.4. Asimismo, para la medida de la DHL el 46.3% presento estar ubicado en elevado de 1 a 3 teniendo como desenlace que el 90.7% continuaba con vida.

Tabla 1. Resultados descriptivos de las variables analizadas en el estudio

Variable	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	63 años	± 19 años	14 años	99 años
< 60 años	67*	41.6%†		
> 60 años	94*	58.4%†		
Sexo				
Masculino	62*	38.5%†		
Femenino	99*	61.5%†		
Estadio de Ann Arbor				
I – II	69*	42.9%†		
III – IV	92*	57.1%†		
ECOG				
0 – 1	103*	64%†		
2 - 4.	58*	36%†		
Albumina (mg/dl)	3.7	± 0.8	1.2	5.1
Globulina (mg/dl)	2.9	± 0.8	1.1	6.8
Proteínas Totales (mg/dl)	6.7	± 0.9 L	4.3	9.1
Relación Albumina/Globulina	1.3	± 0.4	0.3	2.5
≥ 1.22 gr/dL	107*	66.5%†		
< 1.22 gr/dL	54*	33.5%†		
IPI				
Riesgo Bajo	124*	77%†		
Riesgo Intermedio-Alto	37*	23%†		
Sitio Primario de la Infección				
Nodal	85*	52.8%†		
Extra nodal	76*	47.2%†		

LNH DCGB Inmunohistoquímica

BCL2 + CMYC	56*	38.6%†
BCL6 + CMYC	46*	31.7%†
BCL2 + BCL6 + CMYC	43*	29.7%†

Deshidrogenasa Láctica (DHL)

Normal	70*	43.5%†
Elevado de 1 a 3	75*	46.6%†
Elevado superior a 3	16*	9.9%†

Desenlace

Vivo	146*	90.7%†
Muerto	15*	9.3%†

* Frecuencia

† Porcentaje

Se obtiene los resultados referentes al análisis de mortalidad de sobrevida de casos por linfoma difuso de células b grande, en donde se registró una supervivencia del 94% hasta los 12 meses, a los 36< meses (3 años) de seguimiento la supervivencia acumulada fue de 57%, mientras que, a los 60< (5 años) fue de 29% de los datos recolectados.

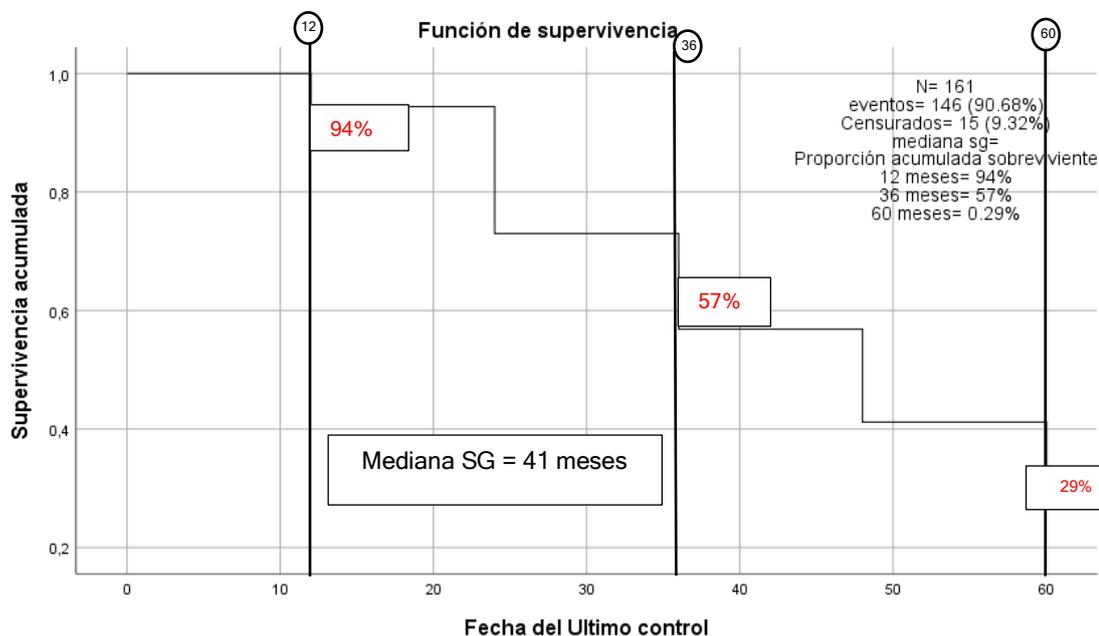
Tabla 2. Tabla de mortalidad de sobrevida de casos por linfoma difuso de células b grande

Hora de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Número de retirada durante el intervalo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
[0 - 12<	161	0	9	,06	,94	,94
[12 - 24<	152	4	34	,23	,77	,73
[24 - 36<	114	2	25	,22	,78	,57
[36 - 48<	87	0	24	,28	,72	,41
[48 - 60<	63	0	18	,29	,71	,29
[60 - 72<	45	9	36	,89	,11	,03

a. La mediana del tiempo de supervivencia es 41,247 meses

Para los 161 pacientes, la mediana fue de 41,247 meses, en donde el 9,3% de los participantes no ha sobrevivido desde la fecha del diagnóstico de por linfoma difuso de células b grande analizados mediante Regresión de Cox según la curva de sobrevida global.

Figura 1. Curva de sobrevida global



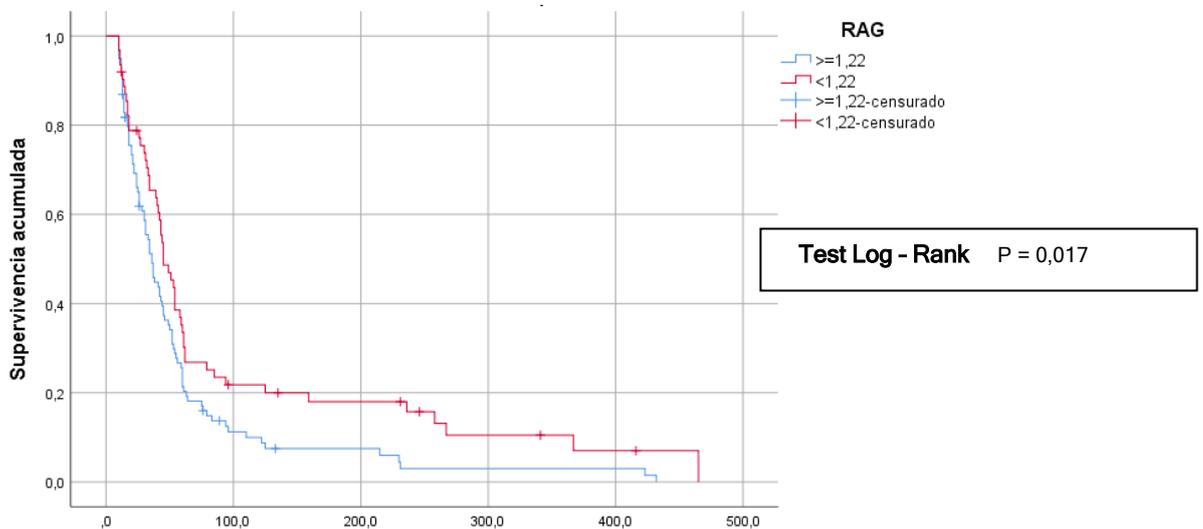
Más del 50% de los pacientes presentó el evento esperado (90,68%). Evidenciando que la relación albúmina/ globulina <1,22 gr/dL tiene una mediana de 45, lo que significa que 50% de los pacientes ha sobrevivido hasta los 45 meses desde el diagnóstico de la enfermedad $p=0,001$ IC 95% [34,228 – 55,772]. Mientras que valores mayores a 1,22 gr/dL el 50% de los participantes sobrevivieron hasta los 36 meses IC 95% [29,414 – 42,586] $p=0.001$.

Tabla 3. Análisis de sobrevida global ajustada por la relación albúmina/ globulina (RAG)

RAG	Estimación (meses)	Desv. Error (D.S)	Mediana	
			Límite inferior	Límite superior
>1,22	36,0	3,360	29,414	42,586
<1,22	45,0	5,496	34,228	55,772
Global	42,0	3,077	35,968	48,032

Se muestra valores globales estimados de 42 con una desviación de 3,077 dentro del intervalo de confianza del 95% mostrando como límite inferior 35,968 y superior 48,032.

Figura 2. Curva de supervivencia Kaplan Meier ajustado por la relación albúmina/ globulina (ARG)



En cuanto a las comparaciones globales, se tiene los resultados correspondientes a las pruebas aplicadas, en la cual, se muestra que la curva de supervivencia Test Log-Rank muestra una significancia de 0,017. Asimismo, para la curva de Breslow la significancia encontrada fue de 0,049 y en el caso de Tarone-Ware de 0,031. Por ende, al ser todas las significancias menores de 0,05. Se demuestra que existen diferencias estadísticamente significantes entre las

Tabla 4. Análisis de comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,652	1	,017
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,891	1	,049
Tarone-Ware	4,646	1	,031

El vector de ponderaciones de tendencia es -1, 1. Este es el valor predeterminado.

Se evidenció que la única variable con un nivel aceptable de significancia ($P < 0,005$) fue la RAG y el DHL, para el caso del primero el valor fue de 0,020 evidenciando un Hazard Ratio de 0,665 IC 95% [0,472 – 0,937] lo que evidencia que el valor del RAG aumenta 33%, mientras que, para el DHL el valor fue de 0,004 evidenciando un Hazard Ratio de 0,218 IC 95% [0,078 – 0,606] demostrando que el valor del DHL aumenta las posibilidades de evento un 78%.

Tabla 5. Análisis bivariado y multivariado entre RAG, estadio III de Ann Arbor superior, ECOG y Edad mayor de 60 años mediante Regresión de riesgos proporcionales de Cox

	Análisis bivariado							Análisis multivariado			
	Casos disponibles en el análisis			IC 95%				IC 95%			
	Evento ^a	Censurado	Total, ^b	HRc	Inf.	Sup.	P value	HRa	Inf.	Sup.	P value
RAG	146 (90,7%)	15 (9,3%)	161 (100%)	,665	,472	,937	,020	,684	,484	,967	,032
Estadio III de Ann Arbor superior	146 (90,7%)	15 (9,3%)	161 (100%)	,853	,613	1,186	,344				
IPI	146 (90,7%)	15 (9,3%)	161 (100%)	,671	,441	1,022	,063	,706	,454	1,097	,121
NCCN-IPI	146 (90,7%)	15 (9,3%)	161 (100%)	-	-	-	-				
DHL	146 (90,7%)	15 (9,3%)	161 (100%)	,218	,078	,606	,004	,280	,099	,790	,016
Grupos ganglionares y extraganglionares	146 (90,7%)	15 (9,3%)	161 (100%)	,876	,631	1,215	,427				
Edad mayor de 60 años	146 (90,7%)	15 (9,3%)	161 (100%)	,784	,565	1,088	,146	,905	,640	1,280	,572

a. Variable dependiente: tiempo de sobrevida a mortalidad DLBCL

b. Total de casos analizados por cada covariable, de un total de nuestras analizar= 161 casos

Del siguiente análisis multivariado se observa que las únicas covariables dentro del rango de significancia ($P < 0,005$) fue la RAG cuyo valor fue de 0,032 evidenciando un Hazard Ratio de 0,684 IC 95% [0,484 – 0,967] y el DHL cuyo valor fue de 0,016 evidenciando un Hazard Ratio de 0,280 IC 95% [0,099 – 0,790].

En cuanto a la potencia estadística, se observa a continuación los valores obtenidos de las variables significativas anteriormente mencionadas en donde para la RAG el valor obtenido es de 95,5%; mientras que, para el DHL el valor obtenido es de 99,7%.

Tabla 6. Potencia estadística

Covariable	Potencia estadística
RAG	95,5%
DHL	99,7%

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio refleja la sobrevida global de los pacientes con cáncer, elemento causante que millones de personas en el mundo hayan muerto. En cuanto a las afecciones de este tipo más frecuentes de forma global son cáncer de próstata, mama, estomago, colorrectal, cérvix, linfoma no Hodgkin, pulmón, leucemia y tiroides ⁽¹⁾. El 35% de todos los LNH son DLBCL su incidencia aumenta con la edad, en el cual más del 50% de los pacientes son mayores de 60 años; asimismo su rápido avance explica su diagnóstico en estadios tempranos en algunos casos, pero el 60% tienen estadios III o IV al diagnosticarse y se localiza extraganglionar; también, el DHL se incrementa en un 50% de los pacientes diagnosticados. Todo ellos son factores de riesgo según índice de IPI ⁽⁴⁾.

Referente a los resultados de esta investigación, se expone que de acuerdo al análisis, de 161 HC de pacientes con diagnóstico de DLBCL confirmados mediante estudios histopatológicos y de inmunohistoquímico (IHQ), se demuestra que el **tiempo de sobrevida global** a los 3 y 5 años de pacientes con diagnóstico de DLBCL (Objetivo 1) se tiene un 94% de casos con un tiempo de sobrevida hasta 12 meses; el 57% de los 36<meses (3 años) de seguimiento la supervivencia acumulada; mientras que, el 29% es 60< meses(5 años) de los datos recolectados.

Estos resultados concuerdan con el estudio realizado por **Jongheon, J. et al.** ⁽¹¹⁾ donde muestra una supervivencia libre de progresión a los 3 años (53,5 % frente a 88,0 %; $p < 0,0001$); sin embargo, discrepan, en la supervivencia general a 3 años, porque fue de 68,3 % frente a 96,2 %; $p < 0,0001$. Ahora, respecto la literatura, los pacientes con diagnóstico de DLBCL revelan mejores tendencias para la SG siendo estadísticamente significativas y son generalmente compatibles con los de estudios previos que describieron el papel de estos como

para la SLP.

Respecto al valor pronóstico de **RAG menor a 1,22 frente a la sobrevida global** en pacientes con diagnóstico de DLBCL (Objetivo 2) este es del 90,68%. Evidenciándose que la relación albúmina/globulina <1,22 gr/dL tiene una mediana de 45 meses, mostrando que los pacientes sobreviven hasta los 45 meses desde el diagnóstico de la enfermedad. Además, los valores mayores a 1,22, fue del 50% de los participantes quienes sobrevivieron hasta los 36 meses.

Resultados que concuerdan con los siguientes estudios: **Guo-yue, L et al.** ⁽¹⁴⁾ refiere que la RAG previa al tratamiento más baja se asocia con una supervivencia global deficiente (HR = 2,08, IC del 95 %: 1,78 - 2,44, resultado univariable; HR = 1,75, IC del 95 %: 1,56 -1,97, resultado multivariable); **Chi, J. et al.** ⁽¹⁵⁾ presenta un estudio donde la RAG baja se asocia con una supervivencia general deficiente en varios tipos de cáncer (HR = 1,87; IC del 95 %; 1,50-2,34; P <0,001). En cambio, **Yue, W.** ⁽¹⁷⁾ realiza un estudio donde el nivel de RAG se mantiene como predictor independiente de la SG (p = 0,015).

La albumina y la globulina juegan un papel importante en la inmunidad y la inflamación. ^(42,43) La reacción inflamatoria es uno de los posibles mecanismos, que se ha informado que está relacionado con la proliferación tumoral, la invasión, la metástasis y la resistencia al tratamiento. ^(44,45) Porque la inflamación puede provocar estrés oxidativo crónico y generar radicales libres de oxígeno. ⁽⁴⁶⁾ Y la albúmina juega un papel importante en un antioxidante contra los carcinógenos, suprimiendo el crecimiento de las líneas celulares cancerosas y estabilizando el crecimiento celular y la replicación del ADN. ⁽⁴⁷⁾

Todos estos estudios indican que la RAG se asocia significativamente con un tiempo de supervivencia más prolongado en pacientes con DLBCL y podría ser un factor de pronóstico eficaz de supervivencia, puesto que el bajo nivel de RAG previo al tratamiento está asociado con una SG deficiente. Esto es signo de un problema de salud grave que conlleva a una supervivencia deficiente.

Por otra parte, respecto al valor pronóstico del **Estadio Ann Arbor mayor o igual** de III frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL (Objetivo 3), no fue significativo al análisis bivariado mediante regresión de riesgos proporcionales

de Cox, porque se obtuvo un valor de $p=0,344$. En cambio, **Yue, W.**⁽¹⁷⁾ distinguió a los pacientes con pronóstico diferente en los grupos de linfoma similares a células B del centro no germinal (no GCB) en estadio III-IV. Sin embargo, **Bartlett, N.**⁽¹³⁾ afirman que el 74% tuvieron la enfermedad en estadio III o IV.

A partir de la opinión de los autores consultados, en cuanto a los estadios avanzados (III y IV según Ann Arbor) el valor pronóstico se considera factor de mal pronóstico, para ello se requiere en los pacientes tratamientos más agresivos. Considerándose en algunos casos que logra darse su rápida progresión lo que explica que pueda ser diagnosticado en estadios tempranos (I y II) a diferencia de lo que ocurre en otros linfomas de comportamiento indiferente.

Además, el **impacto del IPI** frente la sobrevida de pacientes con DLBCL (Objetivo 4), no fue significativo al análisis bivariado mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox, debido a que se obtuvo $p=0,063$. Sin embargo, según **Bartlett, N.**⁽¹³⁾ en base a 491 pacientes que fueron analizados, se obtuvo una distribución del grupo de riesgo IPI de la siguiente manera: 0 a 1, 26,0 %; 2, 37,0%; 3, 25,0%; y 4 a 5, 12,0%.

Cabe señalar que la distribución de los pacientes de acuerdo con el riesgo pronosticado con el IPI fue de riesgo intermedio bajo al ubicarse en la puntuación de 2. Este resultado trae como consecuencia una supervivencia escasa y conforme se incrementa, aumenta el grado de riesgo. El impacto del IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL puede ser considerado positivo cuando los pacientes reciben inmunoterapia tienen una supervivencia global y libre de eventos significativamente superior cuando se usa solo quimioterapia.

También, el **impacto de la NCCN-IPI** frente la sobrevida de pacientes con DLBCL (Objetivo 5), fue significativa al análisis bivariado mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox, no se encontró correlación. De la misma manera, **Yue, W.**⁽¹⁷⁾ para este estudio el RAG se correlacionó negativamente con la puntuación IPI. Según las literaturas, el NCCN-IPI es fácil de aplicar y más potente que el IPI para predecir la supervivencia, puesto que supera a este al

demostrar una capacidad mejorada para discriminar grupos de riesgo clínicamente importantes.

El valor pronóstico del nivel de **DHL mayor a 480 UI/l** frente a la peor sobrevida de pacientes con DLBCL (Objetivo 5) fue significativa al análisis bivariado, mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox, debido a que el valor obtenido fue de $p=0,004$. En cambio, **Yue, W.** ⁽¹⁷⁾ según el análisis proporcional univariante de Cox, se ha identificado un aumento del nivel de DHL ($P < 0,001$). **Bartlett, N.** ⁽¹³⁾ es así que la albúmina y DHL se correlacionan con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global⁽¹³⁾.

Se ha observado DHL sérica elevada en varios tipos de cáncer. Esto probablemente se deba al hecho de que las células malignas utilizan de 5 a 10 veces más glucosa que las células de los tejidos normales, convirtiendo la mayor parte de la glucosa en lactato. La DHL también está bien establecida como diagnóstico y marcador pronóstico que refleja la carga tumoral en pacientes con DLBCL. ^(48,49,50,51)

Es evidente que un valor de DHL total por encima de lo normal puede ser producto de diversas enfermedades o trastornos que afectan a los órganos dándole peor sobrevida al paciente con DLBCL y son los más afectados cuando el valor pronóstico del nivel de DHL es mayor a 480 UI/l; es decir, superior a 2400 - 3000 UI/l en adultos puede corresponderse con un cáncer metastásico.

También, la presencia de **afectación de grupos ganglionares y extra ganglionares** o metástasis más frecuente frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL (Objetivo 6) no fue significativa al análisis bivariado mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox, debido a que se obtuvo $p=0,427$. Sin embargo, **Chi, J et al.** ⁽¹⁵⁾ en otro estudio se obtuvo como resultados posteriores un mayor riesgo de linfoma de ganglio linfático en el grupo de RAG bajo en comparación con el grupo de RAG alto ($HR = 2,24$; IC del 95 %, 1,49-3,36; $P < 0,001$). ⁽¹⁵⁾ En cambio, **Yue, W.** ⁽¹⁷⁾ según el análisis proporcional univariante de Cox, se ha identificado afectación extraganglionar ($p < 0,001$).

Desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan crecimiento rápido de masas ganglionares o extraganglionares. Se trata de una enfermedad con un comportamiento clínico agresivo pero curable. Es importante destacar que el valor de la RAG puede usarse como biomarcador para predecir afectación de grupos ganglionares y extra ganglionares o metástasis que se presentan con más frecuencia frente a la supervivencia de pacientes con DLBCL.

Además, respecto al **valor pronóstico de edad mayor de 60 años** frente a la supervivencia de pacientes con DLBCL (Objetivo 7), no fue significativa al análisis bivariado mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox porque el valor obtenido fue de $p=0,146$. En cambio, **Jongheon, J. et al.** ⁽¹¹⁾ en otros estudios para los pacientes mayores de 60 años, el CAR alto se asoció con un mal pronóstico, donde el SG: $p = 0,0038$, PFS: $p = 0,0015$ (42) discrepan, **Yue, W.** ⁽¹⁷⁾ pues, según el análisis proporcional univariante de Cox, se ha identificado que la edad ≥ 60 fue ($p = 0,005$).

Asimismo, en otro estudio **Bartlett, N.** ⁽¹³⁾ se percibe que los pacientes mayores de 60 años tuvieron una Supervivencia Libre de Progresión (SLP) inferior en comparación con los pacientes más jóvenes (CRI, 1,43; IC del 95 %, 1,04 a 1,95; $P = 0,026$) con una tasa de SLP a 2 años del **75,2 %** (IC del 95 %, 69,5 a 81,4) en pacientes mayores a 60 años y fue del 78,9 % (IC del 95 %, 74,2 a 83,9) en caso de pacientes jóvenes, y una tasa de SLP a 5 años del 62 % (IC del 95 %, 55,5 a 69,2) en pacientes mayores 60 años y el 71,3 % (IC del 95 %, 65,9 a 77,2) en pacientes jóvenes.

Dentro de este marco de ideas, los pacientes mayores de 60 años han demostrado en los estudios tener mejor evolución frente a la supervivencia de pacientes con DLBCL, a pesar que la edad los hace más proclives a la toxicidad de la combinación de tratamientos, lo que conlleva a una mayor discontinuidad del tratamiento no es razón suficiente para afirmar lo contrario; situación que se observa en pacientes menores de 60 años frente a la peor supervivencia de pacientes con DLBCL en comparación con el valor pronóstico de edad mayor de 60 años; sin embargo, este estudio no estaba diseñado, ni tiene suficiente evidencias estadísticas para hacer recomendaciones por grupo de edades, lo

cual quedaría para futuras investigaciones.

Finalmente, respecto al valor pronóstico ajustado por las variables significativas entre las variables RAG menor a 1,22, Estadio Ann Arbor mayor o igual de III, ECOG mayor o igual a 2, edad mayor de 60 años y sexo masculino en pacientes con diagnóstico de DLBCL (Objetivo 8), se obtuvo de acuerdo al análisis multivariado que las únicas variables fue la RAG y el DHL, por lo que en la RAG se obtuvo valor de 0,032 y el DHL cuyo valor fue de 0,016. Sin embargo, **Yue, W.** ⁽¹⁷⁾ en su estudio considera que el RAG se correlaciona de manera negativa con la edad, la puntuación ECOG, la puntuación IPI, la LDH, el estadio Ann Arbor, la β 2-MG, los síntomas B y la afectación extraganglionar; mientras que, se correlacionó positivamente con el sexo. Es así que, según el análisis multivariante COX, el nivel de RAG se mantuvo como predictor independiente de la SG ($p = 0,015$), la MG- β 2 ($p = 0,022$), la afectación extraganglionar ($p = 0,006$), la puntuación ECOG ($p = 0,018$), la célula de origen ($p = 0,019$) y el régimen de quimioterapia ($p = 0,013$); también, fueron factores pronósticos independientes para SG.

En líneas generales, existen relación de valor pronóstico ajustado por las variables significativas entre las variables RAG menor a 1,22 gr/dL y DHL mayor a 480 UI/l, por lo que hubo evidencias estadísticas que afirmaron los resultados; sin embargo, el resto de variables no son significativas estadísticamente, pero fue pertinente analizarlas teóricamente, puesto que las literaturas, reflejan que prevalece una correlación negativa, es decir, que a mayor riesgo en los valores pronóstico menor es el tiempo de supervivencia en pacientes con diagnóstico de DLBCL.

Dentro de las **limitaciones** de esta investigación se puede apreciar las propias de un estudio retrospectivo, ya que es un diseño que se realiza posterior a los hechos estudiados y los datos se obtiene de documentos, en este caso de HC; asimismo, los antecedentes no pudieron detallarse de manera adecuada, dado que existen relativamente pocos estudios acerca de la relación albúmina – globulina y el DLBCL, lo cual dificulta la revisión sistemática de estos temas; además, en las HC faltaba datos lo que retraso el proceso de recolección de la

información.

Por tanto, se **sugiere** la realización de estudios que sean diseñados antes de que ocurra el fenómeno, que sean prospectivos, a fin de brindar un mejor aporte a la solución del problema; asimismo, se requiere la realización trabajos relacionados con RAG y DLBCL, puesto que son temas que se deben actualizar de manera constante, esto debido a que cada día emergen nuevas patologías y se es necesario el mantener las literaturas vigentes a fin de que no se dificulte su revisión. Por último, se sugiere llevar un control y supervisión del contenido que debe estar dentro de una HC, se recomienda que el hospital promueva el uso de HC electrónicas para suministro de bases de conocimiento y sistemas de soporte en función a una eficiente calidad de atención de los pacientes aunado a un proceso de mayor eficiencia que facilite la labor a los profesionales de salud que están urgidos de esta herramienta tecnológica dentro de su espacio de trabajo.

En **conclusión**, se puede afirmar que el impacto pronóstico de la RAG menor a 1.22 g/dL y la DHL > 480IU/l fueron significativos frente a la sobrevida global de pacientes con DLBCL que son tratados con inmunoterapia en el Hospital de Apoyo María Auxiliadora durante el período enero del 2017 a diciembre del 2019, de acuerdo a los datos recolectados.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

1. Se determinó que el tiempo de sobrevida global a los 3 y 5 años de pacientes con diagnóstico de DLBCL de los 36<meses (3 años) de seguimiento la supervivencia acumulada fue del 57%; sin embargo, de los 60< (5 años) fue de 29%, de acuerdo a los datos recolectados.
2. Se determinó que existen diferencias significativas entre valor pronóstico de RAG menor a 1,22 gr/dL frente a la sobrevida global en pacientes con diagnóstico de DLBCL, de acuerdo al análisis bivariado se obtuvo $p=0,020$.
3. Se determinó que no existen diferencias significativas entre el valor pronóstico del Estadio Ann Arbor mayor o igual de III frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL, de acuerdo al análisis bivariado se obtuvo $p=0,344$.
4. Se determinó que no existen diferencias significativas entre el impacto del IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL, de acuerdo al análisis bivariado se obtuvo $p=0,063$.
5. Se determinó que no existen diferencias significativas entre el impacto de la NCCN-IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL.
6. Se determinó que existen diferencias significativas entre el valor pronóstico del nivel de DHL mayor a 480 UI/l frente a la peor sobrevida de pacientes con DLBCL, de acuerdo al análisis bivariado se obtuvo $p=0,004$.
7. Se determinó que no existen diferencias significativas entre la presencia de afectación de grupos ganglionares y extra ganglionares o metástasis más frecuente, frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL, de acuerdo al análisis bivariado donde se obtuvo $p=0,427$.
8. Se determinó que no existen diferencias significativas entre el valor pronóstico de edad mayor de 60 años frente a la sobrevida de pacientes

con DLBCL, de acuerdo al análisis bivariado donde se obtuvo $p=0,146$.

9. Se determinó que existe diferencias significativas del valor pronóstico ajustado por las covariables significativas entre las covariables RAG menor a 1,22 gr/dL, Estadio Ann Arbor mayor o igual de III, ECOG mayor o igual a 2, edad mayor de 60 años y sexo masculino en pacientes con diagnóstico de DLBCL, de acuerdo al análisis multivariado se obtuvo que el RAG fue de $p=0,032$ y el DHL fue de $p=0,016$.

6.2. RECOMENDACIONES

1. Se sugiere a futuros investigadores identificar de manera adecuada las variables e identificar el mayor impacto pronóstico de la RAG en la sobrevida de pacientes con DLBCL tratados con inmunoterapia.
2. De acuerdo a que la mayoría de resultados en torno a valor pronóstico de Estadio Ann Arbor menor o igual a III, IPI, NCCN-IPI, y afectación de grupos ganglionares y extra ganglionares o metástasis frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL indicaron que no existe diferencias significativas, en futuras investigaciones se debe de hacer uso de otros parámetros y evaluar a más cantidad de casos para recopilar a un mayor número de casos.
3. Se sugiere que futuros investigadores empleen nuevos modelos de pronóstico de DLBCL tratados con inmunoterapia.
4. Se sugiere a futuros investigadores trabajar con grupos etarios delimitados, a fin de estudiar dicho factor con mayor profundidad.
5. Se sugiere realizar investigaciones empleando al sexo como variable a fin de observar otros parámetros que aporten una mayor visión al fenómeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018. [Internet].; 2018. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5158.pdf>.
2. Organización Mundial de Salud. Estadísticas sanitarias mundiales. [Internet]; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338072/9789240011953-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y%22>.
3. Camicia R, Winkler H, Hassa P. Nuevos objetivos farmacológicos para la medicina de precisión personalizada en el linfoma difuso de células B grandes en recaída/refractario: una revisión exhaustiva. Molecular Cancer [Internet]. 2015; 14(207): p. 1-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26654227/>
4. Basquiera A.; Márquez M.; Vijnovich A.; Picón A.; Zerga M. Linfoma difuso de células grandes B. Disponible en: http://www.sah.org.ar/docs/251-274.5b.sah_gui2012_linfomacelulasgrandes_1.pdf
5. Cevallos, J.; Montalvo, N. New horizons and future directions in the theranostics of diffuse lymphoma of large B cells. Metro ciencia [Internet].2017; 25(2):32-35. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/986637/metro-junio-out-2017-1-30-33.pdf>
6. Ministerio de Salud. La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) incluyó al Perú en “Globocan 2018” Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. Sld.pe. 2018. [cited 2021 Jul 26]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/la-agencia-internacional-de-investigacion-en-cancer-incluyo-al-peru-en-globocan-2018/>
7. Dueñas D.; Arboleda P., Casavilca-Zambrano S., Enríquez D., Mantilla R., Barrionuevo C. Linfoma difuso de células B grandes, NOS. Estudio clínico-

- patológico en una cohorte de pacientes peruanos. Revista de salud udh [Internet]. 19 de agosto de 2020 [citado 2 de septiembre de 2022]; 2(3):191. Disponible en: <http://revistas.udh.edu.pe/index.php/RPCS/article/view/191e>
8. Beltrán B., De la Cruz – Vargas J. Características clínicas y sobrevida de los pacientes con linfoma de células grandes b difuso tratados con r- chop. Revista de la Facultad de Medicina Humana [Internet]. 29 julio de 2017; 17(2): 28-31. Disponible en: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/829>
9. Beltrán B. De la Cruz–Vargas, J. Características clínicas y sobrevida de los pacientes con linfoma de células grandes b difuso tratados con r- chop. Revista de la Facultad de Medicina Humana. 2017; 17(2): p. 28-31. Disponible en: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/829>
- 10 Jelacic J., Larsen T., Frederiksen H., Andjelic B., Maksimovic M., Bukumiric Z. Desafíos estadísticos en el desarrollo de modelos de pronóstico en el linfoma difuso de células B grandes: comparación entre modelos existentes: una revisión sistemática. Clínica Epidemiology [Internet]. 2020; 12:537-555. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581596/>
- 11 Jongheon J.; Hyewon L.; Heo J.; Hee M., Eunyoung L., Seo P., Ju-Hyun P. y Hyeon-Seok E. El nivel elevado de la relación entre la proteína C reactiva y la albúmina antes del tratamiento predice un pronóstico inferior en el linfoma difuso de células B grandes. NaturePortfolio. [Internet].2021; 11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-82087-6>
- 12Liu P., Jiang S., He X., Qin Y., Gui L., Zhou S., Yang J., Yang S., Wen T., Shi Y. Comparación de la eficacia y el pronóstico de diferentes tratamientos de primera línea para el linfoma difuso de células B grandes de edad avanzada. Centro Nacional de Investigación Clínica para el Cáncer [Internet]. 2020. [Citado el 08 de octubre de 2021]; 42(3): 234-241. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252203/>
- 13Bartlett N., Wyndham W., Sin-Ho J., Hsi D., Maurer M., Pederson L., Mei-Yin C., Brandelyn N., Cheson B., Kahl B., Friedberg J., Staudt L., Wagner-Johnston N., Blum K., Abramson J., Reddy N., Chang J., Gopal A.,

- Chadburn A., Mathew S., Pescador R., Richards K., Schöder H., Zelenetz A., Leonard J. EPOCH-R de dosis ajustada en comparación con R-CHOP como terapia de primera línea para el linfoma difuso de células B grandes: resultados clínicos de la fase III de la Alianza de ensayos intergrupales. *Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2019. [Citado el 07 de octubre de 2021]; 37(21): 1790-1799. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6774813/>
- 14 Guo-yue L., Lian An, Xiao-dong S., Yue-lei H., Da-wei S. La proporción de albúmina a globulina antes del tratamiento puede servir como marcador pronóstico en cánceres humanos: un metanálisis. *Clínica Chimica Acta*. [Internet]. 2017. [Citado el 01 de octubre de 2021]; 476: 81-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29170102/>
- 15 Chi J., Xie Q., Jia J., Liu X., Sun J., Chen J., Yi L. Valor pronóstico del cociente albúmina/globulina en la supervivencia y la metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer: Una revisión sistemática y un meta-análisis. *Revista del Cáncer* [Internet]. 2018. [Citado el 03 de octubre de 2021]; 9(13): 2341-2348. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6036713/>
- 16 Seok-Hyun K., Se-Il G., Jangho S., Myoung K., Sung P., Hoon-Gu K., Gyeong-Won L. Impacto pronóstico del ratio albúmina/ globulina pretratamiento en pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con R- CHOP. *Revista Investigación de la leucemia*. [Internet]. 2018. [Citado el 02 de octubre de 2021]; 71: 100-105. Disponible en: <https://ur.booksc.eu/book/71597490/54f566>
- 17 Yue W., Liu B., Gao L., He M., Wang J., Zhang W., Chen L., Hu X., Xu L., Yang J. El ratio albúmina/ globulina pretratamiento como predictor significativo en pacientes con linfoma difuso de células B grandes. *Clínica Chim Acta* [Internet]. 2018; 485: 316-322. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006285/>
- 18 Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del linfoma no Hodgkin en adultos (PDQ®)–Versión para pacientes. [Internet].; 2022. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/paciente/tratamiento-lnh->

adultos-pdq# 158.

- 19 Serra M. Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes. Presentación de un caso. Revista Finlay [Internet]. 2019; 9(3): p. 223-231. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/716>
- 20 Caballero D. Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG). [Internet]. Disponible en: <https://www.geth.es/pacientes/hemopatias/linfoma-b-difuso-celula-grande>.
- 21 Duhrsen U., Huttmann A., Jockel K. Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas Fthe PETAL trial. Leuk Lymphoma [Internet]. 2009; 50 (11): 1757-1760. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863177/>
- 22 Dennis A, Casciato M, C. T. Manual of Clinical Oncology. Sixth Edition ed.; 2009.
- 23 American Cancer Society. Tratamiento del linfoma no Hodgkin. [Internet].; 2014. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9082.00.pdf>.
- 24 Instituto Nacional del Center. Inflamación crónica. [Internet].; 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/inflamacion-cronica>.
- 25 Balkwill, F. ; Mantovani, A. Cancer-related inflammation: common thenes and therapeutic opportunities. Semin Cancer Biol. 2012; 22: p. 33-40.
- 26 Harrison, M.; Obermueller, E.; Maisey, N.; Hoare, S.; K., Edmonds; Li, N.; Chao, D.; , Hall K, Lee C, Timotheadou E, Charles ,K.; Ahern, R.; King, D.; Eisen, T.; Corringham, R.; DeWitte, M.; Balkwill, F.; M., et al. Tumor necrosis factor as a new target for renal cell carcinoma: two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose. J Clin Oncol [Internet]. 2007; 25(29): p. 4542-4549. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17925549/>
- 27 Sergei I., Florian R., Michael K . Inmunidad, inflamación y cancer. Author Manuscript. Published in final edited form as: Cell [Internet]. 2010. [Citado el 08 de octubre de 2021]; 140(6); 883-899. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2866629/>

- 28Wu H., Pan L, Meng Z., Liu H., Yang X., Cao Y. C-reactive protein (CRP)/albumin-to-globulin ratio (AGR) is a valuable test for diagnosing periprosthetic joint infection: a single-center retrospective study. J Orthop Traumatol [Internet]. 2022 Aug 1;23(1):36. doi: 10.1186/s10195-022-00657-4.
- 29Acosta J., Gómez-Tello V., Ruiz S. Valoración del estado nutricional en el paciente grave. Revista Nutrición Hospitalaria. [Internet]. 2005; 20(2): 5-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15981840/> .
- 30Di Q, Xu T, Song Y, Zuo , Z. , Cao F, et al. La alta proporción de proteína C reactiva a albúmina predice resultados clínicos inferiores en el linfoma extraganglionar de células T asesinas naturales. Dose Response[Internet]. 2020; 18(2).Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284703/>
- 31Sociedad Americana Contra el Cancer. Signos y síntomas del linfoma de Hodgkin. [Internet].; 2018. Disponible en: www.cancer.org/cancer/acs-medical-content-and-news-staff.html.
- 32Organización Mundial de salud. Sexual health. [Internet].; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/sexual-health>.
- 33Beltrán B. Impacto del índice neutrófilo/ linfocito en sobrevida de pacientes con linfoma de células grandes B difuso en el hospital Edgardo Rebagliati Martins 2010 -2012. [Tesis de posgrado, Universidad San Martín de Porres]. Año 2017 Disponible en:https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/3377/beltran_gb.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 34Sutcliffe S, Gospodarowicz M. Primary Extranodal Lymphomas. 1998;: p. 449-479
- 35Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, et al. Criterios de toxicidad y respuesta del Eastern Cooperative Oncology Group. Soy J Clin Oncol[Internet]. 1982; 5(6): p. 649-655. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/>

- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): p. 987-994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141877/>
- 37 Zhou Z.; Sehn L.; Rademaker A., Gordon L.; Lacasce A.; Crosby-Thompson A.; Vanderplas A. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* [Internet]. 2013; 123(6): p. 837-842. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264230/>
- 38 Cheson B, Fisher R, Barrington S, Cavalli F, Schwartz L, Zucca E. Recomendaciones para la evaluación inicial, la estadificación y la evaluación de la respuesta del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: la clasificación de Lugano. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014; 32(27): p. 3059-3068. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753/>
- 39 Clark T, Bradburn M, Love S:AD. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *Br. J Cancer* [Internet]. 2003; 89(2): p. 232-238. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2394262/>
- 40 National Cancer Institute. National Cancer Institute. [Internet].; 2011. Disponible en: <https://www.cancer.gov/search/results>.
- 41 Bernardi, M.; Angeli, P.; J., Claria; , Moreau R.; , Gines P.; Jalan, R.; Caraceni, P.; Fernandez, J.; Gerbes, A.; O'Brien, A.; Trebicka, J.; Theveno, T.; Arroyo, V. et al. Albúmina en cirrosis descompensada: nuevos conceptos y perspectivas. *Gut* [Internet]. 2020; 69(6): p. 1127-1138. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102926/>
- 42 EJ Meyer, MA Nenske, W. Rankin, JG Lewis, DJ Torpy, Globulina transportadora de corticosteroides: una revisión de los avances básicos y clínicos, *Horm. Metabol.* 48 (2016) 359–371. DOI: 10.1055/s-0042-108071
- 43 LA Hill, TS Bodnar, J. Weinberg, GL Hammond, la globulina transportadora de corticosteroides es un biomarcador del inicio y la gravedad de la inflamación en ratas hembra, *J. Endocrinol.* 230 (2016) 215–225.

https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/84468/CONICET_Digital_Nro.2a4303f0-f828-471e-9d0e41ce98ecc393_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y

44 F. Balkwill, A. Mantovani, Inflamación y cáncer: ¿de vuelta a Virchow? *Lanceta* 357 (2001) 539–545. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0

45 F. Colotta, P. Allavena, A. Sica, C. Garlanda, A. Mantovani, Inflamación relacionada con el cáncer, el séptimo sello distintivo del cáncer: vínculos con la inestabilidad genética, *Carcinogénesis* 30 (2009) 1073–1081. DOI: 10.1093/carcin/bgp127

46 J. Szkandera, M. Pichler, G. Absenger, M. Stotz, F. Armingier, et al., La proporción preoperatoria elevada de plaquetas a linfocitos predice una disminución del tiempo hasta la recurrencia en pacientes con cáncer de colon, *Am. J. Cirugía.* 208 (2014) 210–214.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163523>

47 Blay J, Gómez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Chauvin F, Philip T: El índice de pronóstico internacional se correlaciona con la supervivencia en pacientes con linfoma agresivo en recaída: análisis del ensayo PARMA. Grupo Parma. *Sangre* 1998;92:3562–3568.

https://gredos.usal.es/bitstream/10366/125738/5/DME_PardaldelaManoE_Impactopron%C3%B3stico.pdf.txt

48 Scartozzi M, Giampieri R, Maccaroni E, Del Prete M, Faloppi L, Bianconi M, Galizia E, Loretelli C, Belvederesi L, Bittoni A, Cascinu S: niveles de lactato deshidrogenasa previos al tratamiento como predictor de la eficacia de la terapia de primera línea basada en bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. *Br J Cancer* 2012;106:799– 804. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.23>

49 Turen S, Ozyar E, Altundag K, Gullu I, Atahan IL: El nivel sérico de lactato deshidrogenasa es un factor pronóstico en pacientes con carcinoma nasofaríngeo locorregionalmente avanzado tratados con quimiorradioterapia.

<https://doi.org/10.1080/07357900601130354>

50 Gatenby RA, Gillies RJ: ¿Por qué los cánceres tienen glucólisis aeróbica alta? *Nat Rev Cancer* 2004; 4:891–899 DOI: 10.1038/nrc1478.

51 Blay J, Gómez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Chauvin F, Philip T: El índice de pronóstico internacional se correlaciona con la supervivencia en pacientes con linfoma agresivo en recaída: análisis del ensayo PARMA. Grupo Parma. *Sangre* 1998;92:3562–3568. https://gredos.usal.es/bitstream/10366/125738/5/DME_PardaldelaManoE_Impactopron%C3%B3stico.pdf.txt

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “**IMPACTO PRONÓSTICO DE LA RELACIÓN ALBÚMINA-GLOBULINA EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES TRATADOS CON INMUNOQUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL APOYO MARIA AUXILIADORA DURANTE EL PERIODO ENERO DEL 2017 A DICIEMBRE 2019**” que presenta la SR(A). LUIS GUSTAVO MORALES CUZQUÉN para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:



Dr. Brady Beltrán Gárate
ASESOR DE TESIS



Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

SURCO, 16 DE OCTUBRE DE 2021

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. LUIS GUSTAVO MORALES CUZQUÉN, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

(Dr. Brady E. Beltrán Gárate)

Lima, 16 de Octubre de 2021

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero



Oficio Electrónico N° 2129-2021-FMH-D

Lima, 28 de octubre de 2021

Señor
LUIS GUSTAVO MORALES CUZQUÉN
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis **"IMPACTO PRONÓSTICO DE LA RELACIÓN ALBÚMINA-GLOBULINA EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES TRATADO CON INMUNOQUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DE APOYO MARIA AUXILIADORA DURANTE EL PERIODO ENERO DEL 2017 A DICIEMBRE DEL 2019"**, desarrollado en el contexto del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 21 de octubre de 2021.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Mg. Hilda Jurupe Chico
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"

Av. Benavides 5440 – Urb. Las Gardenias – Surco
6010

Central 7 08-0000 / Anexo:

Lima 33 – Perú / www.urp.edu.pe/medicina

ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA



CONSTANCIA

El Presidente del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

Título: "IMPACTO PRONÓSTICO DE LA RELACIÓN ALBÚMINA-GLOBULINA EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES TRATADOS CON INMUNOQUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DE APOYO MARIA AUXILIADORA DURANTE EL PERIODO ENERO DEL 2017 A DICIEMBRE DEL 2019".

Investigador:

LUIS GUSTAVO MORALES CUZQUÉN

Código del Comité: **PG 037 - 2022**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que preside, concluyendo que le corresponde la categoría REVISIÓN EXPEDITA por un período de 1 año.

Exhortamos al investigador (a) la publicación del trabajo de tesis concluido para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 14 de setiembre del 2022

Dra. Sonia Indacochea Cáceda
Presidente del Comité de Ética de Investigación



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

Hospital
María Auxiliadora

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

CONSTANCIA

El que suscribe, el **Presidente del Comité Institucional de Ética en la Investigación** del Hospital María Auxiliadora, **CERTIFICA** que el **PROYECTO DE TESIS**, Versión del **04 de noviembre del presente**; Titulado: **"IMPACTO PRONÓSTICO DE LA RELACIÓN ALBUMINA – GLOBULINA EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES TRATADO CON INMUNOQUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DE APOYO, MARÍA AUXILIADORA DURANTE EL PERIODO ENERO DEL 2017 A DICIEMBRE DEL 2019"**; con Código Único de Inscripción: **HMA/CIEI/046/2021**, presentado por el Investigador Principal: **Luis Gustavo MORALES CUZQUÉN**; ha sido **REVISADA**.

Asimismo, concluyéndose con la **APROBACIÓN** expedida por el **Comité Institucional de Ética en Investigación**. No habiéndose encontrado objeciones de acuerdo con los estándares propuestos por el Hospital María Auxiliadora.

Esta aprobación tendrá **VIGENCIA** hasta el **15 de diciembre del 2022**. Los trámites para su renovación deben iniciarse por lo menos a 30 días hábiles previos a su fecha de vencimiento.

San Juan de Miraflores, **15 de diciembre del 2021**.

Atentamente,



M.C. Alberto Emilio Zolezzi Francio.
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
Hospital María Auxiliadora



BICENTENARIO
PERÚ 2021

AEZF/mags.
c. Investigador Principal.
Archivo.

www.hma.gob.pe

Av. Miguel Iglesias N° 968
San Juan de Miraflores
T: (511) 217 1818 (3112)
oadi@hma.gob.pe

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ.

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "IMPACTO PRONÓSTICO DE LA RELACIÓN ALBÚMINA-GLOBULINA EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES TRATADOS CON INMUNOQUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DE APOYO MARÍA AUXILIADORA EN EL PERIODO ENERO 2017 - DICIEMBRE 2019" que presenta el SR. LUIS GUSTAVO MORALES CUZQUÉN para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. Jhony De la Cruz Vargas
PRÉSIDENTE

Dr. Henry Gómez Moreno
MIEMBRO

Dr. Rafael Pichardo Rodríguez
MIEMBRO

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director de Tesis

Dr. Brady Beltrán Gárate
Asesor de Tesis

Lima, 1 de marzo del 2023

ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

Impacto pronóstico de la relación albúmina-globulina en la sobrevida de pacientes con linfoma difuso de células B grande tratados con inmunoterapia en el Hospital de Apoyo María Auxiliadora en e

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	10%
2	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	1library.co Fuente de Internet	1%
4	docplayer.es Fuente de Internet	1%
5	www.dge.gob.pe Fuente de Internet	1%
6	repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080 Fuente de Internet	1%
7	register.awmf.org Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr .

LUIS GUSTAVO MORALES CUZQUÉN

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA RELACIÓN ALBÚMINA-GLOBULINA EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES TRATADO CON INMUNOQUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DE APOYO MARIA AUXILIADORA DURANTE EL PERIODO ENERO DEL 2017 A DICIEMBRE DEL 2019.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N° 2583-2018.

Lima, 13 de enero de 2022

DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS
Director del Curso Taller de Tesis



Dr. Oscar Emilio Martínez Lozano
Decano (e)

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problemas	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico	Población y muestra	Técnicas e instrumentos	Plan de análisis de datos
¿Cuál es el impacto pronóstico de la RAG en la supervivencia de los pacientes con DLBCL tratados con inmunoterapia en el Hospital de María Auxiliadora durante el periodo 2017 - 2019?	Determinar el impacto pronóstico de la RAG menor a 1.22 g/dL en la supervivencia de pacientes con DLBCL tratados con inmunoterapia en el Hospital María Auxiliadora durante el periodo enero del 2017 a diciembre del 2019.	Existen diferencias significativas entre el impacto pronóstico de la relación albumina- globulina (RAG) \geq 1,22 (alto) y la relación albumina – globulina (RAG) $<$ 1,22 (bajo) de acuerdo con la supervivencia de pacientes con DLBCL.	Variable dependiente: -Supervivencia Global (SG) Variables independientes: -Índice IPI y NCCN-IPI -Edad -Sexo -Estadio -Ann Arbor -Estado funcional (ECOG) -Relación Albumina / globulina. - Nivel de DHL	Estudio explicativo, analítico transversal retrospectivo y observacional.	161 pacientes del servicio de oncología con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes tratados con inmunoterapia en el Hospital María Auxiliadora durante el periodo 2017 – 2019.	Uso de base de datos del servicio de Oncología del Hospital María Auxiliadora del periodo enero 2017- diciembre 2019. Se usará la aplicación IBM SPSS Statistics 27.	Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, Tabla de mortalidad, Análisis bivariado y multivariado de Riesgos proporcionales de Cox.
1. ¿Cuál es el tiempo de supervivencia global a los 3 y 5 años de pacientes con diagnóstico de DLBCL? 2. ¿Cuál es el valor pronóstico de RAG menor a 1,22 frente a la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de DLBCL? 3. ¿Cuál es el valor pronóstico del Estadio Ann Arbor mayor o igual de III frente a la	1. Determinar el tiempo de supervivencia global a los 3 y 5 años de pacientes con diagnóstico de DLBCL. 2. Determinar el valor pronóstico de RAG menor a 1,22 frente a la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de DLBCL. 3. Determinar el valor pronóstico del Estadio Ann Arbor mayor o igual de III	1. Existe relación entre supervivencia global a los 3 y 5 años en una muestra de pacientes con diagnóstico de DLBCL. 2. Existe relación de valor pronóstico entre RAG menor a 1,22 y la supervivencia global de pacientes con diagnóstico de DLBCL. 3. Existe valor pronóstico significativo entre					

<p>sobrevida de pacientes con DLBCL?</p> <p>4. ¿Cuál es el impacto pronóstico del IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL?</p> <p>5. ¿Cuál es el impacto pronóstico de la NCCN-IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL?</p> <p>6. ¿Cuál es el valor pronóstico del nivel de DHL mayor a 480 UI/l frente a la peor sobrevida de pacientes con DLBCL?</p> <p>7. ¿Cuál es la presencia de afectación de grupos ganglionares y extra ganglionares o metástasis más frecuente frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL?</p> <p>8. ¿Cuál es el valor pronóstico de edad mayor de 60 años frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL?</p>	<p>frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL.</p> <p>4. Determinar el impacto del IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL.</p> <p>5. Determinar el impacto de la NCCN-IPI frente la sobrevida de pacientes con DLBCL.</p> <p>6. Determinar el valor pronóstico del nivel de DHL mayor a 480 UI/l frente a la peor sobrevida de pacientes con DLBCL.</p> <p>7. Determinar la presencia de afectación de grupos ganglionares y extra ganglionares o metástasis más frecuente frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL.</p> <p>8. Determinar el valor pronóstico de edad mayor de 60 años frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL.</p>	<p>el estadio III de Ann Arbor superior y la supervivencia deficiente en pacientes con DLBCL.</p> <p>4. Existe impacto significativo del IPI frente al peor pronóstico de sobrevida de pacientes con DLBCL.</p> <p>5. Existe impacto pronóstico significativo entre la NCCN-IPI frente a una menor sobrevida de pacientes con DLBCL.</p> <p>6. Existe valor pronóstico significativo del nivel de DHL mayor a 480 UI/l frente a la sobrevida de pacientes con DLBCL.</p> <p>7. Existe presencia significativa de afectación de grupos ganglionares y extraganglionares o metástasis más frecuente frente a la sobrevida de pacientes con</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>9.¿Cuál es el valor pronóstico ajustado por las covariables significativas entre las covariables RAG menor a 1,22, ¿Estadio Ann Arbor mayor o igual de III, ECOG mayor o igual a 2, edad mayor de 60 años y sexo masculino en pacientes con diagnóstico de DLBCL?</p>	<p>9.Determinar el valor pronóstico ajustado por las covariables significativas entre las covariables RAG menor a 1,22, Estadio Ann Arbor mayor o igual de III, ECOG mayor o igual a 2, edad mayor de 60 años y sexo masculino en pacientes con diagnóstico de DLBCL.</p>	<p>DLBCL. 8.Existe valor predictivo significativo de la edad mayor de 60 años y la supervivencia en pacientes con DLBCL. 9.Existe relación de valor pronóstico ajustado por las covariables significativas entre las covariables RAG menor a 1,22, Estadio Ann Arbor mayor o igual de III, ECOG mayor o igual a 2, edad mayor de 60 años y sexo masculino en pacientes con diagnóstico de DLBCL.</p>					
--	---	--	--	--	--	--	--

ANEXO 9: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo	Naturaleza y escala de medición	Unidad de medida
Sobrevida Global (GS)	Tiempo de supervivencia desde la fecha del diagnóstico DLBCL hasta la muerte por causa relacionada o no relacionada a variable de estudio o fecha del último contacto.	Dependiente	Cuantitativa/ Intervalos	Meses a desenlace
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Independiente	Cualitativa/ Nominal	<60 años =0 > 60 años =1
Sexo	Características que definen hombre o mujer.	Independiente	Cualitativa /Nominal	Femenino =0 Masculino =1
Estadio de Ann Arbor	Estadificación para LNH (cantidad y ubicación de sitios tumorales ganglionares como extraganglionares. Actualmente su modificación es llamada Lugano. Estadio I: 1=ganglio linfático (estadio I) 1=órgano o sitio extralinfático (estadio IE) sin compromiso de ganglio. Estadio II: >=2 ganglios linfáticos ipsilaterales del diafragma (estadio II) o afectación local de órgano o sitio extralinfático (estadio IIE). Estadio III: afectación de ganglios bilaterales del diafragma (estadio III). Estadio IV: compromiso difuso o diseminado >=1 órganos extralinfáticos.	Independiente	Cualitativa/ Ordinaria	I -II =0 III – IV=1
Estado funcional del grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG)	Capacidad funcional de un paciente, predictor de supervivencia en pacientes con cáncer. Utilizado como criterio de ingreso y ajuste. 0= Activo, sin restricción móvil. 1= Actividad física extenuante restringida, realiza actividades ligeras. 2= Capaz de autocuidado, incapaz de actividad física laboral. >50% del tiempo en vigilia. 3= Capaz de autocuidado, limitado; confinado a cama o silla, >50% horas de vigilia.	Independiente	Cualitativa/ ordinaria	0-1 =0 2-4 =1

	4=Completamente inhabilitado; incapaz de autocuidado; totalmente confinado a cama o silla.			
Relación albumina / globulina	RAG = Albumina sérica / (Proteína total - Albumina sérica).	Independiente	Cuantitativa/ intervalos	$\geq 1,22 = 0$ $< 1,22 = 1$
Índice Pronóstico internacional (IPI)	Valora el riesgo del paciente con linfoma.	Independiente	Cualitativa/ Nominal	Riesgo bajo $\leq 1 = 0$ Riesgo intermedio 2- 3 = 1 Riesgo alto $\geq 4 = 2$
Índice Pronóstico internacional mejorado (NCCN-IPI)	Valora el riesgo del paciente con linfoma, donde prioriza el valor pronóstico de la deshidrogenasa láctica y la edad. Con capacidad de predicción mejor en grupo de riesgos bajas y altos.	Independiente	Cualitativa/ Nominal	Riesgo bajo 0- 1 = 0 R. intermedio bajo 2- 3 = 1 R. intermedio alto 4- 5 = 2 Riesgo alto 6 - 8 = 3
Sitio primario enfermedad	Lugar de inicio de enfermedad al momento del diagnóstico.	Independiente	Cualitativa/ Nominal	NODAL = 0 EXTRANODAL = 1
Lactato deshidrogenasa (DHL)	Concentración sérica de DHL.	Independiente	Cuantitativa/ intervalos	$< 480 = 0$ $480 - 1440 = 1$ $> 1440 = 2$
LNH DCGB Inmunohistoquímica	Según técnicas desarrolladas en patología al momento del diagnóstico. Expresión bcl2, bcl6, CMYC.	Independiente	Cualitativa/ Nominal	BCL2 + CMYC = 0 BCL6 + CMYC = 1 BCL2 + BCL6 + CMYC = 2

ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

FICHA DE REGISTRO - LINFOMAS						
NOMBRE:			Edad:		Sexo:	
fecha de nacimiento:			Lugar de nacimiento:			
Fecha de evaluación:			procedencia:			
Tipo histológico:			Fecha de diagnóstico:			
Inmunohistoquímica:			ECOG:			
Lugares Comprometidos:						
Presión arterial			GANGLIONAR		EXTRAGANGLIONAR	
			CERVICAL()		MEDIASTINAL () HIGADO ()	
Síntomas B			SI () NO ()		AXILAR ()	
Estadio Clínico			I () II () III () IV ()		MESENTERICO () BAZO ()	
IPI : 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 ()			INGUINAL() RETROPERITONEAL() MEDULA OSEA()			
Marcadores tumorales pre- quimioterapia:			Leucocitos:		SA PERIFERICA: OTROS:	
Hb:		Plaquetas:		Albúmina:		DHL:
proteínas totales:				HTLV-1:		b2microglobulina:
Relacion ALb/Glob:						PMN:
HBSAG:		ANTI-HCV:				LIN:
				GLUCOSA BASAL:		GLOBULINAS:
TRATAMIENTO			Cirugía SI () NO ()			
Esquema	Fecha Inicial	Fecha final	N° ciclos	Respuesta	F. recurrencia	Observaciones
I						
II						
III						
IV						
V						
VI						
EVALUACION RESPUESTA			TIEMPO DE RECURRENCIA			
1° Línea RC () RP () EE () PE ()			SI () NO ()			
2° Línea RC () RP () EE () PE ()			Lugar		Fecha	
3° Línea RC () RP () EE () PE ()			Primera		(/ /)	
4° Línea RC () RP () EE () PE ()			Segunda		(/ /)	
Observaciones			Tercera		(/ /)	
			Observaciones			
SOBREVIDA TOTAL			VIVO SIN ENFERMEDAD () VIVO CON ENFERMEDAD ()			
Último Control			MUERTO CON ENFERMEDAD () MUERTO SIN ENFERMEDAD ()			
OTROS						

ANEXOS:

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI)	
Factor pronóstico	Variables
Edad	>60 años
Actividad del enfermo según criterios ECOG	≥2
Estadio clínico de linfoma	III/IV
Número de localizacionesBajotraganglionares	≥2
LDH en suero	Elevada
Riesgo de Riesgo	Número de factores de mal pronóstico
Bajo	≤1
Intermedio Bajo	2
Intermedio alto	3
Alto	≥4

ESCALA DE FUNCIONALIDAD DEL PACIENTE ONCOLOGICO	
ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y realiza actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le dificultan realizar trabajos intensos, pero se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros.
ECOG 2	El paciente no puede realizar trabajos, tiene síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar en cama más del 50% del día por los síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
ECOG 4	El paciente permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria.
ECOG 5	Fallecido.

SISTEMA DE ESTADIAJE DE ANN ARBOR	
Etapa I:	Afección de una sola región LN o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE)
Etapa II:	Afección dos o más regiones LN en el mismo lado del diafragma solas o con compromiso limitado de un órgano o sitio extralinfático contiguo (IIE)
Etapa III:	Afección de regiones LN en ambos lados del diafragma que puede incluir el bazo (IIIS) o limitada a órgano o sitio extralinfático contiguo (IIIE) o a ambos (IIIES)
Etapa IV:	Focos de enfermedad difusos o diseminados de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin compromiso linfático

• Modificaciones de Cotswold

- Un solo sitio extraganglionar como el único sitio de la enfermedad es IE, no IV
- Use A o B para la ausencia o presencia de síntomas B
- S significa afección esplénica, H significa afección hepática
- X se refiere a enfermedad voluminosa (>10 cm o >1/3 del diámetro torácico en pacientes con masa mediastínica).

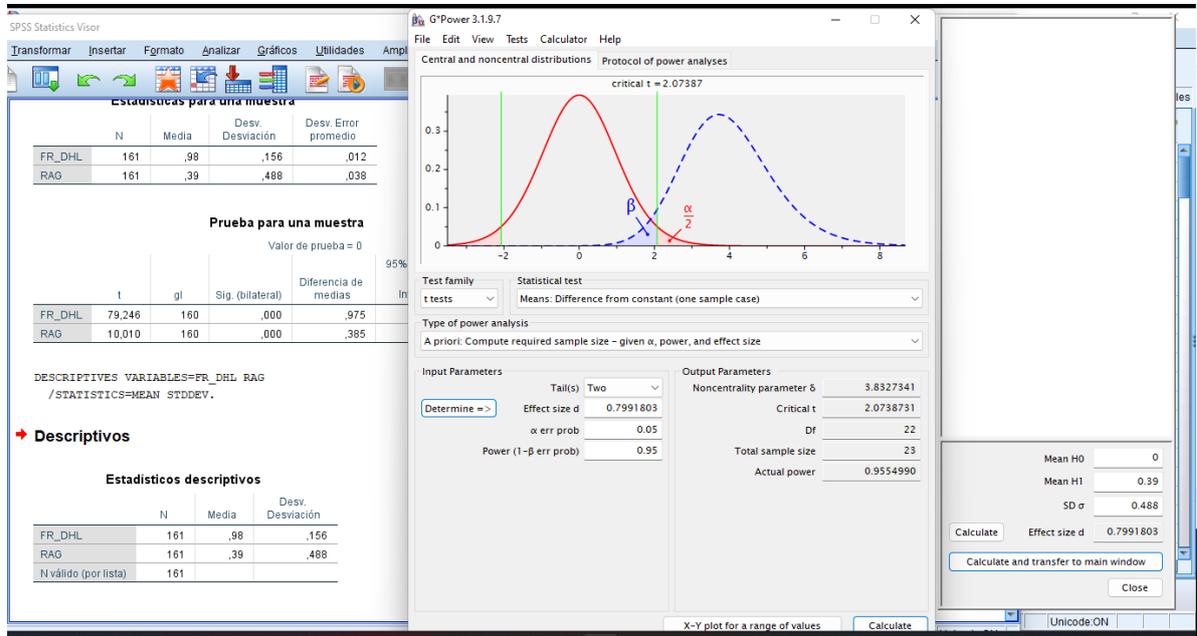
INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA EL LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES, DURANTE LA ERA RITUXIMAB (NCCN-IPI)

NCCN-IPI	Puntos
Edad, años	
>40 a <60	1
>60 a <75	2
>75	3
LDH, valor normal	
>1 a <3	1
> 3	2
Estadio Ann Arbor III-IV	1
Enfermedad extranodal*	1
ECOG >2	1

*Enfermedad en MO, SNC, hígado/tracto gastrointestinal, pulmón

NCCN-IPI	
GRUPO DE RIESGO	Puntuación
BAJO	0-1
INTERMEDIO BAJO	2-3
INTERMEDIO ALTO	4-5
ALTO	>6

Potencia estadística para RAG



[2] -- Tuesday, January 10, 2023 -- 18:33:13

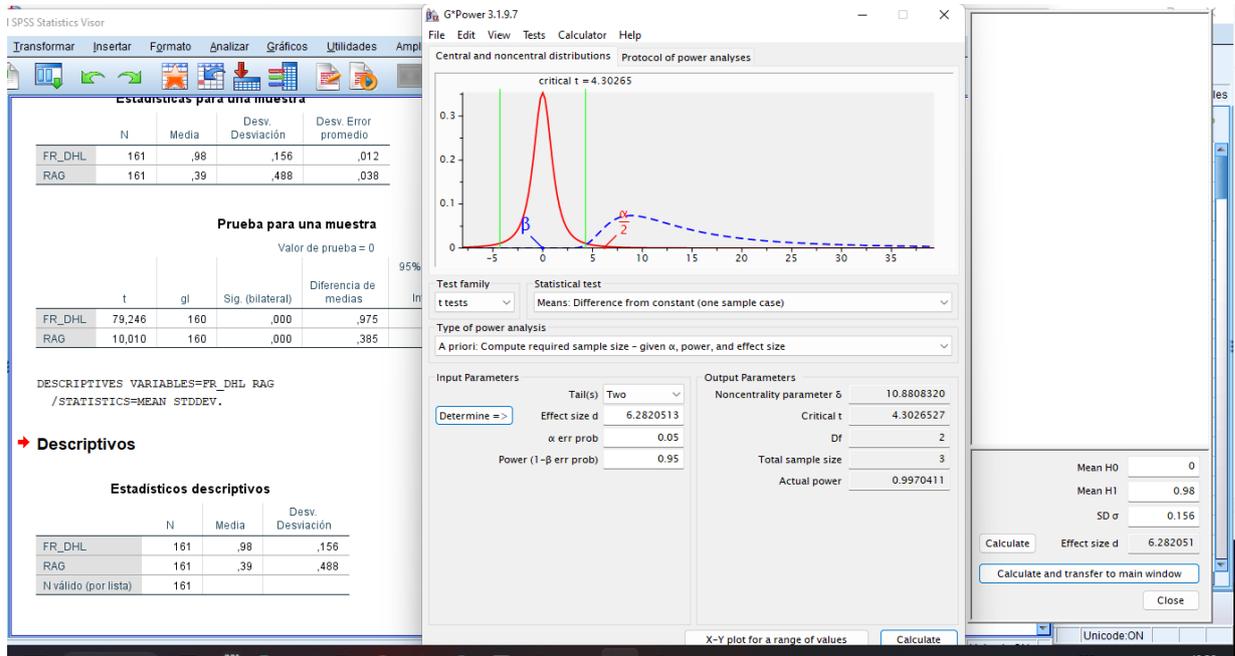
t tests – Means: Difference from constant (one sample case)

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Tail(s) = Two
 Effect size d = 0.7991803
 α err prob = 0.05
 Power (1- β err prob) = 0.95

Output: Noncentrality parameter δ = 3.8327341
 Critical t = 2.0738731
 Df = 22
 Total sample size = 23
 Actual power = 0.9554990

Potencia estadística para DHL



9

[1] -- Tuesday, January 10, 2023 -- 18:32:58

t tests – Means: Difference from constant (one sample case)

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Tail(s) = Two
 Effect size d = 6.2820513
 α err prob = 0.05
 Power (1- β err prob) = 0.95

Output: Noncentrality parameter δ = 10.8808320
 Critical t = 4.3026527
 Df = 2
 Total sample size = 3
 Actual power = 0.9970411