

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIVENCIA DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B
DIFUSO DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE ENERO
2010 A DICIEMBRE 2012**

**PRESENTADO POR LA BACHILLER
ROSA MARIA SALVATIERRA MENDOZA**

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: DE TESIS VIRTUAL PARA OPTAR
EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

DR. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS, PH.D., MSc, MD
DIRECTOR DE TESIS

ASESOR
DR. BRADY BELTRAN GARATE, ONCÓLOGO MÉDICO

LIMA, PERÚ
2021

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a cada uno de los docentes de la universidad Ricardo Palma, en especial al Dr. Brady Beltrán por sus consejos y compromiso para ayudarme a elaborar esta tesis. Agradezco al director de la tesis, el Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas.

Y en especial, agradezco a mi padre por su apoyo incondicional y motivación para culminar este trabajo.

DEDICATORIA

A mis abuelos, que en paz descansan, y a mi padre por haberme brindado su apoyo incondicional, por haber hecho de mí una mejor persona a través de sus consejos y enseñanzas; ustedes fueron y son mi fortaleza.

RESUMEN

Introducción: El linfoma difuso de células B grandes (LCGBD) es el subtipo más común de Linfoma no Hodgkin (LNH), representa alrededor de 30% a 40% de los casos de linfoma en los EE. UU. y Europa, y en América Latina el 50% a 60% de todos los linfomas. El LCGBD se puede superar con regímenes estándar de quimioinmunoterapia, a pesar de que la enfermedad ya esté avanzada, aun así, el pronóstico es muy heterogéneo, y se necesitan mejores herramientas de pronóstico.

Objetivo: El objetivo general de este estudio es evaluar la asociación entre el índice plaqueta/linfocito (IPL) y la supervivencia global (SG) de pacientes con diagnóstico de LCGBD.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó 118 pacientes con el diagnóstico de LCGBD, entre enero 2010 a diciembre 2012, en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). El análisis estadístico que se utilizará serán el análisis de supervivencia de Kaplan Meier y el análisis de regresión de Cox.

Resultados: Un IPL mayor a 205 tendría un valor estadísticamente significativo en la asociación a la SG de los pacientes con LCGBD que fueron diagnosticados y tratados en el HNERM de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012, con un valor de $p=0.047$ y un HR de 2.041 (1.009 – 4.129), mostrándose como un factor de riesgo.

Conclusiones: Un IPL mayor tendría un valor estadísticamente significativo en la asociación a la SG de los pacientes con LCGBD que fueron diagnosticados y tratados en el HNERM de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012.

Palabras clave: (DeCS): IPL, LCGBD, pronóstico, supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Diffuse large B-cell lymphoma (LCGBD) is the most common subtype of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), accounting for about 30% to 40% of lymphoma cases in the US and Europe, and in America. Latin 50% to 60% of all lymphomas. LCGBD can be overcome with standard chemoimmunotherapy regimens, even though the disease is already advanced, even so, the prognosis is very heterogeneous, and better prognostic tools are needed.

Objective: The general objective of this study is to evaluate the association between the platelet / lymphocyte index (RPL) and the overall survival (OS) of patients with a diagnosis of LCGBD.

Methods: A retrospective study was carried out that included 118 patients with the diagnosis of LCGBD, between January 2010 and December 2012, at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital (HNERM). The statistical analysis that will be used will be the Kaplan Meier survival analysis and the Cox regression analysis.

Results: An RPL greater than 205 would have a statistically significant value in the association with the OS of patients with LCGBD who were diagnosed and treated at the HNERM in Lima, between January 2010 and December 2012.

Conclusions: A higher RPL would have a statistically significant value in the association with the OS of patients with LCGBD who were diagnosed and treated at the HNERM in Lima, between January 2010 and December 2012.

Key words: (MESH): IPL, LCGBD, prognosis, survival.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	10
1.1. DESCRIPCION DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA.....	12
1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:.....	13
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	13
1.6.1. OBJETIVO GENERAL	13
1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	15
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES	15
2.2. BASES TEÓRICAS.....	18
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	26
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	26
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS	26
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	27
CAPITULO IV: METODOLOGÍA	29
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	29
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	30
4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	32
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	33
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	33
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	33
4.7. ASPECTOS ÉTICOS	34
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
5.1. RESULTADOS.....	35

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	46
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	50
6.1. CONCLUSIONES	50
6.2. RECOMENDACIONES	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	59
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS	59
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS	60
ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA.....	61
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN.....	62
ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS	63
ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN	64
ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER	72
ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA	73
ANEXO 9: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	74
ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	75
ANEXO 11: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP.....	76

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1. Características generales de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso.	35
Tabla N° 2. Analisis bivariado de Cox y HR de los pacientes con diagnostico de celulas grandes B difuso.	37
Tabla N° 3. Analisis bivariado de Cox y HR en la edad de 60 de los pacientes. ...	38
Tabla N° 4. Analisis bivariado de Cox y HR de la escala ECOG de los pacientes.	40
Tabla N° 5. Analisis bivariado de Cox y HR del estadio clínico de los pacientes.	41
Tabla N° 6. Analisis bivariado de Cox y HR de deshidrogenasa láctica de los pacientes.	43
Tabla N° 7. Analisis bivariado de Cox y HR de sitio extranodal de los pacientes.	44
Tabla N° 8. Análisis multivariado de Cox de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso	45

LISTA DE GRÁFICOS

Figura N° 1. Potencia de la muestra.....	31
Figura N° 2. Curva ROC donde se estimó el punto de corte de IPL de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso.	36
Figura N° 3. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso.	37
Figura N° 4. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la edad de los pacientes con diagnóstico de celulas grandes B difuso	39
Figura N° 5. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la escala ECOG de los pacientes con diagnóstico de celulas grandes B difuso.....	40
Figura N° 6. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier del estadio clínico de los pacientes con diagnóstico de celulas grandes B difuso.	42
Figura N° 7. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la Deshidrogenasa lactática de los pacientes con diagnóstico de celulas grandes B difuso.....	43
Figura N° 8. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la presencia de tumores extraganglionares de los pacientes con diagnóstico de celulas grandes B difuso.....	45

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Linfoma no Hodgkin (LNH), es un grupo de neoplasias malignas que se generan en los tejidos linfoides, principalmente los ganglios linfáticos. Estos tumores pueden resultar de la translocación cromosómica, diversas toxinas, infecciones e inflamación crónica¹.

El linfoma no Hodgkin (LNH) se ubica como el décimo y duodécimo cáncer más común en hombres y mujeres en todo el mundo, respectivamente, con un estimado de 509 590 casos nuevos y 248 724 muertes en 2018.² Estas neoplasias surgen de la transformación maligna de células maduras e inmaduras del sistema inmunológico, que afectan a los linfocitos B (células B, que representan alrededor del 86% de todos los LNH) y a una proporción menor de células T y asesinas naturales (NK) (14% en regiones en desarrollo)³.

Con respecto a esta patología, el LNH difuso de células B grandes (LDCBG) es la neoplasia linfoide que se encuentra en adultos con mayor frecuencia, alcanzando a nivel mundial, un 30-40% de todos los LNH⁴. En los países latinoamericanos, el LCGBD representa entre el 50% y 60% de todos los linfomas⁵, y en nuestro medio, se ha reportado que por lo menos el 55% de los que padecen esta enfermedad la presentan localizada en estadio I y II, por otro lado, el 40% presenta síntomas B, tales como fiebre, pérdida del peso y la sudoración nocturna.

Este linfoma es considerado como el más característico dentro de su familia no Hodgkin (LNH) en los Estados Unidos, donde presenta aproximadamente al 24% de los casos nuevos de LNH cada año.⁶ La enfermedad es agresiva y los pacientes a menudo tienen linfadenopatía que es de mucha evolución su crecimiento y

síntomas que le constituyen, por lo cual, el tratamiento que se debe considerar debe ser con rapidez. A pesar de que, la gran parte de los pacientes muestran linfadenopatía, existe una alta frecuencia de enfermedad extraganglionar. Lo primero que se debe ejecutar es un tratamiento, el cual comúnmente es el de la quimioinmunoterapia (CI) con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), lo cual conlleva a que se curen un aproximado del 50 a 60% de los pacientes registrados.⁷

Estudios recientes han comenzado a desenmarañar el mecanismo que vincula el crecimiento del tumor con la respuesta inflamatoria del huésped, la invasión y la metástasis, estos estudios indicaron que los marcadores de la respuesta del huésped a la inflamación, como la proteína C-reactiva (PCR), la albúmina (ALB), el neutrófilo, el linfocito y la plaqueta se correlacionan con la supervivencia en muchos tumores⁸.

En la literatura, se puede encontrar pocas investigaciones ejecutadas en distintas partes del mundo, donde se evidencia el índice neutrófilo/linfocito (INL) y del índice plaqueta/linfocito (IPL) con la supervivencia libre de progresión (PFS), pero que no afecta la supervivencia general (SG)⁹. También se encontró que el IPL tiene un papel significativo en el diagnóstico de todo tipo de tumores ya que estaba elevado en todos los pacientes con tumores y estos tenían menos supervivencia¹⁰. En un estudio realizado en China se concluyó que el IPL puede ser un biomarcador efectivo para el pronóstico de los pacientes con LDCBG¹¹, al igual que otro estudio que demostró que un elevado IPL y INL predecían factores pronósticos adversos en pacientes con LDCBG¹².

En Perú, se ha manifestado que, el LDCBG, ha representado más o menos un 40% del total de LNH, mientras que se presenta un 60 a 65% de los LNH de células B, esto según lo estipulado por los hospitales Cayetano Heredia y del Arzobispo Loayza.¹³

En el Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, se han encontrado casos de pacientes con edad mayor a 18 años diagnosticados con LDCBG que fueron diagnosticados de y tratados allí, entre los meses de enero 2010 a diciembre 2012, por lo cual se busca evidenciar si la relación de IPL con la sobrevida de los pacientes, resulta ser adecuada para determinar la supervivencia de los pacientes.

Con todo lo expuesto anteriormente podemos evidenciar que hasta la actualidad existen estudios similares, pero estos no están enfocados a el IPL asociado a la supervivencia de los pacientes diagnosticados con LDCBG, entonces, este estudio tiene como finalidad evidenciar de qué manera están asociados el IPL con la sobrevida de los pacientes con LDCBG del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre índice plaqueta/linfocito y la sobrevida de los pacientes que fueron diagnosticados y tratados con Linfoma de células grandes B difuso en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012?

1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

El presente trabajo se enfoca en la sobrevida de aquellos pacientes que presentan diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso asociado al índice plaqueta/linfocito.

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El linfoma de células grandes B difuso es el tipo de linfoma no Hodking que se presenta con mayor frecuencia en nuestro medio, representa en entre 50 – 60 % de todos los linfomas, es importante contar con mayor información que pueda ser utilizada para poder tener una idea de cuál sería el pronóstico de los pacientes con éste diagnóstico.

Actualmente contamos con modelos de pronóstico como: el Índice de Pronóstico Internacional (IPI) y el Índice Nacional de Red de Cáncer (NCCN)-IPI, que en el

que clasifica a los pacientes en 4 categorías de acuerdo al riesgo, los cuáles resultan ser útiles; también se han ido demostrando el papel que cumplen los factores proinflamatorios, tales como PCR, INL, IPL como factor pronóstico en los pacientes con cáncer; debido a que éstos se pueden obtener con pruebas de laboratorio simples como un hemograma, estos factores proinflamatorios tienen un costo menos elevado, y a la vez son poco invasivos.

Existen estudios a nivel internacional que evidencian el uso de la IPL como pronóstico de supervivencia, y que pueden ser un marcador prometedor para el pronóstico y también para el tratamiento de los pacientes con LDCBG^{11,12}.

Teniendo en cuenta que ni en nuestro medio y tampoco en Latinoamérica se han reportado estudios sobre la IPL, como factor pronóstico de supervivencia en los pacientes diagnosticados con LDCBG, es que se decidió realizar éste estudio.

Una vez obtenidos los resultados se podrán establecer usos prácticos para la predicción de supervivencia en pacientes diagnosticados, tratados y que además se encuentren en situación grave por causa del LDCBG, aplicando el IPL en distintos centros de salud para cumplir con dicha finalidad.

1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LDCBG que fueron diagnosticados de y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012.

1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre el IPL y la supervivencia de los pacientes con LDCBG que fueron diagnosticados y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la asociación entre la edad y la sobrevida de los pacientes diagnosticados con LDCBG.
- Determinar la asociación entre la escala ECOG y la sobrevida de los pacientes diagnosticados con LDCBG.
- Determinar la asociación entre el estadio clínico y la sobrevida de los pacientes diagnosticados con LDCBG.
- Determinar la asociación entre el valor de la deshidrogenasa láctica y la sobrevida de los pacientes diagnosticados con LDCBG.
- Determinar la asociación entre la presencia de tumores extraganglionares y la sobrevida de los pacientes diagnosticados con LDCBG.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

No existe evidencia de estudios nacionales acerca de la vinculación entre índice plaqueta/linfocito y la supervivencia de los pacientes con el diagnóstico de Linfoma de células Grandes B difuso.

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

En la investigación de Salgado J. et al.¹⁴, plantearon evaluar las diferencias que existen en la supervivencia de estos pacientes a los dos años según los valores basales del volumen plaquetario medio (VPM) y la proporción de neutrófilos a linfocitos (INL). Se evaluó una cohorte retrospectiva de pacientes entre 2003 y 2018 con VIH y diagnóstico confirmado de alguna variante de nNHL en el Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. La supervivencia a 2 años se analizó comparando los grupos de acuerdo con los valores iniciales de VPM y INL utilizando curvas de Kaplan-Meier y prueba de rangos logarítmicos. Se utilizó el modelo de regresión de Cox para controlar los factores de confusión. Se incluyeron 31 pacientes. El tiempo de seguimiento combinado fue de 602 meses. Diez pacientes fallecieron durante el seguimiento. La supervivencia a 2 años fue menor para los pacientes con MPV > 7.5 fL (41.6 vs 84.0%, p = 0.01, prueba de log rank: 0.0057) y NLR > 4.35 (33.0% vs 76.0%, p = 0.04; prueba de log rank 0,028). La mortalidad fue mayor en los pacientes con VPM > 7,5 fl (HR 6,39; intervalo de confianza 95% 1,35-30,21, p = 0,015) controlando por el efecto del tipo de linfoma, índice pronóstico internacional y funcionalidad. Llegándose a concluir que, los valores altos de VPM y INL en el momento del diagnóstico de LNHL se asocian con la mortalidad en pacientes con infección por VIH. Es necesario evaluar la utilidad de incluir estos marcadores en índices pronósticos.

En el estudio de *Azuma Y. et al.*¹⁵, plantearon como objetivo determinar la proporción de neutrófilos a linfocitos (INL) y si es reconocido como un

indicador de mal pronóstico en varios tumores sólidos. Se analizó retrospectivamente 530 pacientes con LDCBG de novo que fueron diagnosticados desde abril de 2002 hasta noviembre de 2017. Obteniéndose como resultados que, La mediana de edad de los pacientes fue de 69 (rango, 20 a 95) años y el 59% eran hombres. El punto de corte óptimo para INL fue 5,2. INL (5.2) no se asoció con la supervivencia general y libre de progresión. Llegándose a concluir que, no se pudo revelar el valor predictivo de INL y demostró que el NCCN-IPI podría ser el predictor más poderoso en LDCBG.

En el meta-análisis de *Chen Y. e. al.*¹¹ tenían el objetivo de explorar el valor pronóstico del índice plaqueta/linfocito (IPL) en el linfoma de células grandes B difuso (LDCBG). Para ello, se llevó a cabo una recuperación exhaustiva de la literatura; el coeficiente de riesgo compartido (HR) y se utilizaron intervalos de confianza (IC) del 95% para evaluar la asociación del IPL con la supervivencia general (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS). Se incluyeron ocho estudios con 1931 pacientes para el meta-análisis y el análisis combinado indicó que el IPL elevado se asoció significativamente con una pobre OS, pero no con la PFS. Además, el elevado IPL se asoció significativamente con la presentación de los síntomas B, elevado nivel de deshidrogenasa láctica (LDH), estadio tumoral superior; y finalmente se concluyó que el IPL puede ser un biomarcador efectivo y no invasivo para un mal pronóstico y características agresivas de la enfermedad para los pacientes con LDCBG.

En el estudio *Wang F. et. al.*¹² tuvieron como objetivo determinar el valor pronóstico de IPL y INL de pretratamiento para pacientes que tienen LDCBG. Las asociaciones entre las características clínicas y la INL y la IPL se evaluaron en 182 pacientes con LDCBG desde enero 2005 hasta junio 2016. Se determinaron los valores de corte óptimos para la IPL alta (≥ 150) y la INL (≥ 2.32) en la predicción del pronóstico. El efecto de la INL y la IPL en la supervivencia se evaluó mediante un análisis de regresión de Cox

multivariado, un análisis univariado y una prueba de rango logarítmico. De acuerdo con los resultados de la evaluación, los pacientes con INL y IPL altos tenían una OS y PFS significativamente más corta en comparación con aquellos que tenían una INL y IPL baja. En los análisis multivariados, $IPI > 2$, LDH elevada y $INL \geq 2.32$ fueron factores de pronóstico para la SG y la PFS en pacientes con LDCBG. Por lo tanto, se demostró que una elevada IPL y INL predecían factores pronósticos adversos en pacientes con LDCBG.

*Han Y. et. al.*¹⁶ en su estudio retrospectivo el objetivo fue explorar la importancia pronóstica del indicador inflamatorio, la proporción de neutrófilos en relación con los linfocitos (INL) y la proporción de plaquetas en relación con los linfocitos (IPL), para el LDCBG en estadio avanzado. Los datos que se recopilaron fueron de 361 pacientes con diagnóstico de LDCBG en estadio avanzado desde enero 2006 hasta diciembre 2012, se utilizó el análisis de Kaplan-Meier y el de regresión multivariante de riesgo proporcional de Cox para evaluar la importancia pronóstica independiente de las variables clínicas e histopatológicas sobre los eventos de la SG. La SG a 5 años y la PFS de todo el grupo fueron 42,9% y 31,3%, respectivamente. La tasa de GS y PFS a 5 años fue de 48,2% y 35,1% en el grupo de INL baja, y de 24,1% y 17,7% en el grupo de INL alta, respectivamente. Las tasas de SG y PFS a 5 años fueron del 45,4% y 33,2% en el grupo de IPL bajo, que fueron del 29,8% y 21,1% en el grupo de IPL alto. El análisis univariado mostró que la $INL > 5:1$, $IPL > 300:1$, edad > 60 años, puntuación ECOG $PS > 1$, etapa IV, síntoma B, enfermedad voluminosa, número de sitios extraganglionares > 1 , Ki-67 index $> 90\%$, LDH elevada y $\beta 2$ -MG elevada evidenciaron influencia significativa en el pronóstico.

*Zhao P et. al.*¹⁰ hicieron un estudio con la finalidad de analizar el papel que desempeña el recuento absoluto de linfocitos (ALC), recuento absoluto de monocitos (AMC), el recuento de plaquetas (PLT), el índice linfocitos/monocitos (ILM) y del índice plaqueta/linfocito (IPL); en el

pronóstico de linfoma difuso gastrointestinal de células B grandes (PGI LDCBG). Se analizó el valor pronóstico de la ALC, AMC, PLT, ILM, IPL en el diagnóstico en 173 pacientes de PGI- LDCBG a través de un examen histopatológico de marzo 2009 a febrero 2015, del total de pacientes en este estudio, se encontró que el papel significativo del IPL en el diagnóstico de todo tipo de tumores, el ILR era generalmente alto en los pacientes con tumores y los pacientes con mayor valor de ILR tenían menor supervivencia. Estos hallazgos sugirieron que los pacientes con un ILR>170 en PGI- LDCBG podría tener menor supervivencia (SG) y Supervivencia libre de progresión (PFS).

2.2. BASES TEÓRICAS

Linfoma

Son considerados como un grupo heterogéneo de las neoplasias linfoides con patrones de comportamiento clínico variados y así mismo de respuestas al tratamiento. El pronóstico va a depender del tipo histológico, los factores clínicos y, más recientemente, las características moleculares¹⁷. Si bien es cierto que ésta enfermedad se manifiesta en adultos con mayor frecuencia, también podemos encontrar, a menudo, en niños y adultos jóvenes algunos subtipos. En cuanto a la etiología se dice que es de naturaleza idiopática en la mayor parte de los casos y también se evidencia que, en algunos pacientes, la enfermedad se asocia a estados de inmunosupresión congénita o adquirida, también a la exposición a diferentes productos químicos, como la exposición a radiaciones ionizantes y también a ciertos virus. En cuanto a la localización; estómago, intestino delgado, piel y cerebro; las más frecuentes son las que son extraganglionares primarias.

El linfoma es un grupo heterogéneo de neoplasias, que comprende el 4,2% de los nuevos casos de cáncer y el 3,3% de todas las muertes provocadas por cáncer en 2019, a nivel mundial. La desregulación del sistema inmunológico, ciertas infecciones bacterianas o virales, las enfermedades

autoinmunes y la inmunosupresión están asociadas con un alto riesgo de linfoma. Aunque varias estrategias convencionales han mejorado durante las últimas décadas, sus impactos perjudiciales siguen siendo un obstáculo por resolver. Sin embargo, los compuestos naturales se consideran una buena opción en el tratamiento de linfomas debido a su fácil accesibilidad, modo de acción específico, alta biodegradabilidad y rentabilidad. Las verduras, frutas y bebidas son las principales fuentes de compuestos activos naturales.¹⁸

El linfoma es una neoplasia maligna de células inmunitarias que surge de los linfocitos B y T y de las células asesinas naturales (NK). Abarca un gran grupo de tumores que difieren en frecuencia, etiología, patogenia, características patológicas, resultado clínico y generalmente se clasifica como linfoma de Hodgkin (HL) o linfoma no Hodgkin (NHL).¹⁹ Las primeras descripciones de linfoma se remontan a Thomas Hodgkin en 1832, quien describió hallazgos macroscópicos en siete pacientes con linfomas, ya Rudolph Virchow en 1865 cuando ilustró casos de linfoma y linfomasarcoma, que corresponden a LNH. Durante el siglo pasado, surgieron varios sistemas de clasificación tanto para HL como para NHL, como Jackson y Parker en 1944, Rappaport en 1956, Lukes-Collins en 1974, Lennert en 1974, clasificación REAL en 1991 y la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasificación en 2001.²⁰ En las últimas cuatro décadas, los avances tecnológicos y la aplicación de estudios auxiliares ayudaron a comprender y caracterizar el linfoma.

La incidencia de linfoma varía ampliamente entre áreas geográficas del mundo, secundaria a diferentes factores genéticos y ambientales. Generalmente es más común en los países desarrollados. Donde las tasas de incidencia más elevadas se producen en América del Norte y Australia, seguidas de Europa y luego Asia. Sin embargo, algunos subtipos, como los linfomas de células T y NK, son más frecuentes en Asia.²¹

Linfoma no HODGKIN

Los linfomas no Hodgkin comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas maduras que surgen como resultado de la transformación maligna durante el proceso de diferenciación de linfocitos y expansión clonal en órganos linfoides secundarios.²² Clínicamente, los linfomas comprenden neoplasias malignas indolentes, agresivas y muy agresivas con diferentes enfoques de tratamiento y pronóstico.²³

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son neoplasias primarias derivadas de los linfocitos, que se manifiestan como tumores sólidos en los ganglios linfáticos, estructuras orofaríngeas, bazo, submucosa gastrointestinal, hígado, médula ósea y pulmón.^{24,25} Independientemente de la naturaleza del tumor, todas las formas de linfoma tienen el potencial de extenderse a los tejidos del sistema fagocítico mononuclear. En una etapa más avanzada, la afectación de la sangre crea un cuadro similar al de la leucemia.²⁴ Los datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer mostraron que hasta 1980 la incidencia de LNH aumentó anualmente en un 3-4%; sin embargo, en las décadas siguientes, este crecimiento se redujo a menos del 1%.^{26,27}

El linfoma no Hodgkin, también conocido como linfoma, es un cáncer que se origina en los glóbulos blancos responsables de ayudar a combatir las diferentes infecciones y enfermedades del cuerpo humano. Este cáncer afecta con mayor frecuencia a la población adulta, sin embargo, los niños también pueden padecer de esta enfermedad. El linfoma al ser un cáncer que afecta el sistema linfático, el cual forma parte del sistema inmunitario del cuerpo provoca la desaparición de las defensas y la propagación de enfermedades en el organismo. Generalmente comienza en cualquier tejido linfático, tales como los ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, timo, adenoides y amígdalas y tracto digestivo. El tratamiento para el linfoma de

Hodgkin, depende mucho de reconocer a qué tipo de linfoma se está enfrentado. Por ello, los médicos están obligados a averiguar mediante estudios clínicos que tipo de linfoma es el que posee el paciente. Además, de reconocer el tipo de linfocito que ha sido afectado y cuan avanzado está la madurez de las células.²⁷

Linfoma de células grandes B difuso

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el subtipo más común de linfoma y tiene un curso clínico agresivo.²⁸ Los resultados han mejorado en las últimas décadas con la adición de rituximab a la quimioterapia estándar basada en antraciclinas.²⁹ Sin embargo, una proporción de pacientes aún experimenta enfermedad refractaria primaria o recaída, con un empeoramiento dramático del pronóstico, especialmente si la recaída ocurre dentro de 1 año del diagnóstico, o si se localiza en el sistema nervioso central (SNC).³⁰

Los factores de riesgo clínico conocidos de recaída incluyen estadio avanzado, edad avanzada, lactato deshidrogenasa sérica (LDH) elevada, estado funcional deficiente y afectación de más de un sitio extraganglionar.

31

El LDCBG es un linfoma agresivo (de rápido crecimiento) y de alto grado que puede surgir en sitios ganglionares o extraganglionares, como el tracto gastrointestinal, los testículos, la tiroides, la piel, los senos, los huesos o el cerebro. Aunque la afectación de los ganglios en las regiones cervical y abdominal es la presentación clínica más común, el 40% de los casos se presenta con afectación extraganglionar. En aproximadamente el 30% de los pacientes, los síntomas sistémicos "B" (es decir, fiebre, pérdida de peso, y sudores nocturnos), que es comparativamente menor como se observa en el linfoma de Hodgkin, donde los síntomas "B" pueden estar presentes hasta en un 70% de los casos. La relevancia de los síntomas "B" no es tan clara en el

pronóstico de LNH, pero son marcadores de enfermedad avanzada, como en el linfoma de Hodgkin, donde son factores de mal pronóstico. Aproximadamente el 25% de los casos de LDCBG tienen afectación de la médula ósea que es mucho menos común en comparación con hasta un 70% de afectación en linfomas de bajo grado.³¹

Inflamación en el cáncer

La inflamación es un proceso antiguo evolucionado, que implica la activación, el reclutamiento y la acción de células de inmunidad innata y adaptativa. Destacada inicialmente por su papel esencial en la defensa del huésped contra patógenos, la inflamación es igualmente importante para la reparación, regeneración y remodelación de los tejidos, y las formas sutiles de inflamación son esenciales para la regulación del homeostasis de los tejidos.³² Durante las últimas dos décadas, la contribución del sistema inmunológico y la inflamación al desarrollo, la progresión y la terapia del cáncer ha recuperado un enorme interés. En la actualidad, la biología del cáncer está cambiando constantemente de una visión "centrada en las células cancerosas" a un concepto más inclusivo que coloca a las células cancerosas dentro de una red de células estromales que se componen de fibroblastos y células vasculares y células inmunes inflamatorias que forman el microambiente tumoral (TME).³³

La inflamación, al tomarse en cuenta sin su aparición en un ambiente de enfermedad inflamatoria crónica o en la aparición de una inflamación latente generada por un tumor, presenta un gran impacto en la composición de la TME y particularmente sobre la plasticidad tanto de las células tumorales como del estroma. Por lo tanto, Nuestra visión actual de los procesos inflamatorios en el sistema inmunológico durante la carcinogénesis se puede resumir en lo siguiente: la función antitumoral de la inmunidad ejerce la inmunovigilancia y el modelado inmunológico de la heterogeneidad tumoral. Al mismo tiempo, la inflamación pro-tumorigénica promueve el cáncer al

bloquear la inmunidad antitumoral, moldear la TME hacia un estado más permisivo para el tumor y al ejercer señales y funciones directas de promoción de tumores en las células epiteliales y cancerosas.³³

La esperanza de descubrir nuevos mecanismos subyacentes a las posibles curas y prevención del cáncer abarcó estudios del sistema inmunológico en direcciones muy diferentes, incluidas las vacunas contra el cáncer y las células inmunitarias anticancerosas blindadas, diversas formas de inmunoterapias, anticuerpos anticancerígenos y terapias biológicas.^{34,35,36} Esta función antitumoral del sistema inmunológico es endógena, es decir, se ejerce normalmente en respuesta a células transformadas y cancerosas. Además, uno de los desarrollos recientes más prometedores en el campo de la inmunología del cáncer es la implementación exitosa de varias inmunoterapias contra el cáncer, que utilizan varios enfoques para redirigir o hiperactivar el sistema inmunológico hacia el reconocimiento, la restricción y la destrucción de las células cancerosas.³³

Estos enfoques incluyen bloqueo inmunológico de puntos de control, inmunización con vacunas contra el cáncer, neutralización de células inmunosupresoras, tratamiento con virus oncolíticos o empleo de biología sintética con anticuerpos biespecíficos o células con "receptores de antígenos quiméricos" (CAR). Estos emocionantes desarrollos y sus mecanismos subyacentes han sido recientemente cubiertos extensamente por otras excelentes revisiones.³⁷

Además, los términos de TME inmunológicamente "calientes" o "inflamados" se están acuñando principalmente para tumores que tienen altos niveles de células T infiltrantes y una mayor presencia de otros componentes necesarios para la función inmunitaria antitumoral, mientras que inmunológicamente "fríos", "infiltración" excluidos", "linfocitos T excluidos" y, lo que es más importante, los términos "desierto inmunológico" y "no inflamado" se reservan

para tumores que no exhiben características de expresión celular y génica favorables para la acción antitumoral principalmente por linfocitos T. ^{37, 38}

Tal terminología, aunque útil para definir tumores con potencial para responder a tratamientos inmunomediados, no explica la presencia de otro brazo funcional del sistema inmunológico en el cáncer, que es pro-tumorigénico. Allí, el sistema inmunológico desempeña un papel distinto durante el inicio, la promoción y la progresión del tumor, lo que a menudo se denomina "inflamación que promueve el cáncer". Aunque los tumores pueden no caracterizarse por una infiltración prominente de células T o su activación funcional, estos tumores aún pueden presentarse con regulación positiva de mediadores inflamatorios y reclutamiento de otras células inmunes, a menudo con propiedades promotoras de tumores, por ejemplo, macrófagos, monocitos, neutrófilos o innatas células linfoides (ILC). ³³

Mientras tanto, un vasto cuerpo de estudios epidemiológicos ahora implica la inflamación y las respuestas inmunitarias de reparación de tejidos para aumentar la incidencia, el crecimiento y la progresión tumoral. Esta evidencia incluye grandes estudios clínicos sobre la inhibición "no específica" de la inflamación con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la aspirina, que reducen la incidencia y la mortalidad en muchos cánceres³⁹ o la inhibición específica de citocinas como la interleucina 1 β (IL-1 β) con canakinumab, lo que reduce significativamente el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón⁴⁰. Además, la inflamación crónica específica de órganos y sitios predispone al desarrollo de cáncer en el mismo sitio. ⁴¹

Índice plaqueta/linfocito.

La inflamación desempeña un papel extremadamente importante en el proceso de tumorigénesis y desarrollo. Las reacciones inflamatorias tanto locales como sistémicas pueden estimular el microambiente inmunológico y contribuir a la aparición y desarrollo de células cancerosas. ⁴² Los

marcadores de respuesta inflamatoria incluyen neutrófilos, linfocitos, plaquetas, albúmina, etc. Las plaquetas pueden estimular el crecimiento de células tumorales agregándose y desgranulando en microvasos tumorales. Los mediadores inflamatorios relacionados con el tumor también pueden estimular la elevación de las plaquetas.⁴³ Los linfocitos son un componente importante de la inmunidad antitumoral. Puede distinguir y destruir células tumorales o liberar una serie de citocinas para activar la inmunidad antitumoral.^{44, 45} Siendo un indicador para reflejar el equilibrio entre la respuesta inflamatoria sistémica y la función del sistema inmunológico que lo confirman varios estudios retrospectivos. La proporción plaquetas-linfocitos (IPL) se asoció con el diagnóstico y pronóstico de varios tumores malignos, como cáncer gástrico,⁴⁶ cáncer colorrectal⁴⁷ y cáncer de páncreas.⁴⁸

El IPL es un ejemplo interesante de estos marcadores. Se ha estudiado en varias enfermedades inflamatorias crónicas y tuvo un importante predictor de resultados.⁴⁹ Existe una evidencia creciente de que los biomarcadores inflamatorios simples como IPL, así como la proporción de neutrófilos a linfocitos (INL) pueden actuar como predictores confiables de una variedad de afecciones médicas como infarto cerebral, hemorragia cerebral y síndrome coronario agudo.⁵⁰ El mayor IPL previo al procedimiento predice el pronóstico a corto y largo plazo después de las intervenciones de revascularización percutánea.⁵¹

Factores asociados a la supervivencia.

A lo largo de los años, se ha demostrado que muchos factores pronósticos predicen una escasa supervivencia en los pacientes con linfoma folicular, los cuales incluyen: edad avanzada, afectación de sitios extraganglionares, alta carga tumoral, afectación de la médula ósea, enfermedad voluminosa, síntomas B, niveles altos de LDH, entre otros⁵²

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- Índice plaqueta/linfocito: cociente resultado de la división entre el conteo absoluto de plaquetas sobre el conteo absoluto de linfocitos.
- Sobrevida global: Tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la enfermedad y la fecha de defunción.
- Edad: Tiempo de vida de una persona.
- Escala ECOG: Escala que permite evaluar la calidad de vida de un paciente diagnosticado con cáncer.
- Estadio clínico: etapa en la que se encuentra la evolución natural del Linfoma.
- Dehidrogenasa láctica: Enzima que nos indica la carga tumoral.
- Presencia extraganglionar: lugar afectado por el linfoma fuera del ganglio.

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS

Hipótesis general:

- El índice de plaqueta/linfocito se asocia a la sobrevida de pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, enero 2010 a diciembre 2012, Lima, Perú.

Hipótesis específicas:

- La Edad se asocia con la sobrevida de pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, enero 2010 a diciembre 2012, Lima, Perú.
- La escala ECOG se asocia con la sobrevida de pacientes de pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, enero 2010 a diciembre 2012, Lima, Perú.
- El estadio clínico se asocia con la sobrevida de pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, enero 2010 a diciembre 2012, Lima, Perú.

- El valor de la deshidrogenasa láctica se asocia con la sobrevida de pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, enero 2010 a diciembre 2012, Lima, Perú.
- La presencia de tumores extraganglionares se asocia con la sobrevida de pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, enero 2010 a diciembre 2012, Lima, Perú.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

Variable independiente: Se considera al Índice plaqueta/linfocito

- “Definición”: cociente entre el conteo absoluto de plaquetas sobre el conteo absoluto de linfocitos.
- “Naturaleza”: cuantitativa
- “Escala”: ordinal
- “Indicador”: Índice plaqueta/linfocito
- “Categoría”: alto/bajo
- “Valores de categoría”: > 205 o ≤ 205
- “Fuente”: historia clínica

Como variable dependiente: Se encuentra a la sobrevida global

- “Definición”: tiempo transcurrido en años desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte o fecha de último control.
- “Naturaleza”: cuantitativa
- “Escala”: de razón
- “Indicador”: años
- “Fuente”: historia clínica

Entre las variables intervinientes: Se encuentran a las siguientes:

- Edad
 - “Definición”: Tiempo de vida de una persona

- “Naturaleza”: cuantitativa
- “Escala”: ordinal
- “Indicador”: años
- “Valor de las Categorías”: > 60 años, ≤ 60 años
- “Fuente”: historia clínica

- Escala ECOG
 - “Definición”: Escala que evalúa calidad de vida del paciente con cáncer
 - “Naturaleza”: cualitativa
 - “Escala”: dicotómica
 - “Indicador”: escala ECOG
 - “Categoría”: bajo grado, alto grado
 - “Valor de las categorías”: bajo grado (0, 1), alto grado (2, 3, 4)
 - “Fuente”: ficha de registro.

- Estadío en el que se encuentran
 - “Definición”: Etapa en la que se encuentra la evolución del linfoma
 - “Naturaleza”: cualitativa
 - “Escala”: dicotómica
 - “Indicador”: estadio.
 - “Categoría”: bajo grado, alto grado
 - “Valor de las categorías”: bajo grado (I, II), alto grado (III, IV)
 - “Fuente”: historia clínica.

- Deshidrogenasa láctica (LDH)
 - “Definición”: Enzima que nos indica la carga tumoral
 - “Naturaleza”: cuantitativa
 - “Escala”: ordinal
 - “Indicador”: UI/L
 - “Categoría”: normal, elevado
 - “Valor de categorías”: > 480, ≤ 480

- “Fuente”: historia clínica

- La presencia extraganglionar
 - “Definición”: Lugar afectado por linfoma fuera de ganglio
 - “Naturaleza”: cualitativa
 - “Escala”: dicotómica
 - “Indicador”: presencia extraganglionar
 - “Categoría”: presente, ausente
 - “Fuente”: historia clínica

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación correspondió a un diseño de tipo observacional puesto que, se permitió observar y hacer el registro de las variables sin que se medie alguna intervención. Asimismo, el estudio fue longitudinal y retrospectivo de cohorte, puesto que la información ha sido recolectada en un momento pasado.

Fue analítico, porque asoció la variable independiente, índice plaqueta/linfocito (IPL) y la sobrevida global (SG), la cual viene a ser considerada como la variable dependiente efectuada a los pacientes con LCGBD, los cuales fueron diagnosticados en el Servicio de Oncología médica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, entre enero 2010 a diciembre 2012. El tiempo de seguimiento fue de siete años, en pacientes diagnosticados en durante los años 2010, 2011 y 2012. El inicio del seguimiento ocurrió al momento del diagnóstico de LCGBD y finalizó en el año 2017, año en el que se realizó el último control a dichos pacientes o hasta que les ocurra el evento.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

4.2.1. Población.

Para la investigación correspondió a 157 pacientes los cuales fueron diagnosticados y tratados entre enero 2010 a diciembre 2012 con Linfoma de células Grandes B difuso del Servicio de Oncología Médica del hospital Edgardo Rebagliati Martins.

4.2.2. Criterios de inclusión:

- Diagnóstico histopatológico del LCGBD
- Pacientes con edad mayor a 18 años
- Historia clínica que cuenta con información clínica completa y seguimiento
- Pacientes que recibieron tratamiento quimioterapéutico
- Pacientes que hayan iniciado el tratamiento en el hospital

4.2.3. Criterios de exclusión:

- Afectación del sistema nervioso central
- Infección activa de la hepatitis B
- Infección activa de la hepatitis C
- Diagnóstico de VIH

4.2.4. Tamaño muestra:

Se calculó la potencia estadística *a priori* a partir de los datos de un antecedente previo⁶¹, similar a la presente investigación. Para este cálculo se consideró una supervivencia de 36.3% en un grupo y 63.4% en otro grupo, unas pérdidas de 16.77% y un tamaño muestral de 118 pacientes (con una relación entre grupos de 1,06). Esto dio como resultado una potencia estadística de 79,5%.

Número de grupos:	2
Razón entre muestras:	1,06
Proporción de pérdidas:	16,770%
Nivel de confianza:	95,0%
Probabilidad de supervivencia:	
Grupo 1:	36,300%
Grupo 2:	63,400%

Potencia (%)	Grupo 1	Grupo 2	Total
79,5	57	61	118

Figura N° 1. Potencia de la muestra

4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION	CATEGORÍA O UNIDAD	VALOR DE LA CATEGORIA
Índice plaqueta/ linfocito (IPL)	Cociente resultado de la división entre el conteo absoluto de plaquetas sobre el conteo absoluto de linfocitos	Conteo registrado en la historia clínica	Índice plaqueta linfocito	Ordinal	Independiente cuantitativa	Alto	> 205
						Bajo	≤ 205
Sobrevida global (SG)	Tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la enfermedad y la fecha de defunción	Meses registrados en la historia clínica	Meses	De razón	Dependiente cuantitativa		
Edad	Tiempo de vida de una persona	Años registrados en la historia clínica	Años	Ordinal	Interviniente cualitativa		> 60 años
							≤ 60 años
Escala ECOG	Escala que permite evaluar la calidad de vida de un paciente diagnosticado con cáncer	Datos de la ficha de registro	Escala ECOG	Dicotómica	Interviniente cualitativa	0, 1	Bajo riesgo
						2, 3, 4	Alto riesgo
Estadio clínico	Etapa en la que se encuentra la evolución del Linfoma	Historia clínica	Estadio	Dicotómica	Interviniente cualitativa	I, II	Bajo grado
						III, IV	Alto grado
Deshidrogenasa Láctica (LDH)	Enzima que nos indica la carga tumoral	Valor dado por la historia clínica	UI/L	Ordinal	Interviniente cualitativa		>480
							≤ 480
Presencia extraganglionares	Lugar afectado por el linfoma fuera del ganglio	Dado por la historia clínica	Presencia EG	Dicotómica	Interviniente cualitativa		Presente
							Ausente

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica fue empleada mediante la revisión y el filtrado de una base de datos secundaria proporcionada por el Dr. Brady Beltrán.

4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se presentó el protocolo de investigación, de la presente tesis, al comité de ética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma para su aprobación.

Se tuvo acceso a la base de datos de los pacientes que ingresaron al servicio de oncología del hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2012. Se filtraron a todos los pacientes con el diagnóstico de Linfoma de células grandes B difuso, teniendo como cantidad total a 157 participantes, luego se excluyeron a los pacientes que además tenían otro diagnóstico (quince con enfermedad autoinmune, ocho con infección por VHB, diez con infección por VHC y seis con infección por VIH, que sumados daban como resultado 39), quedando 118 pacientes del resto del registro.

Una vez obtenido los datos de importancia para el estudio se ingresaron a una matriz de datos de Microsoft Excel.

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El procesamiento de datos: la variable IPL utiliza un nivel de medición ordinal con el siguiente valor: ≤ 205 , > 205 la variable SG utiliza un nivel de medición de razón; la variable edad se utiliza un nivel de medición ordinal con el siguiente valor: ≤ 60 años, > 60 años; la variable escala ECOG utiliza un nivel de medición dicotómica con el siguiente valor: bajo riesgo y alto riesgo; la variable estadio clínico utiliza un nivel de medición dicotómica con los siguientes valores presente y ausente; la variable LDH utiliza un nivel de medición ordinal con el siguiente valor: ≤ 480 , > 480 y la variable sitios extraganglionares utiliza un nivel de medición dicotómica con el siguiente valor: presentes, ausente.

Para el plan de análisis se empleó el análisis de supervivencia de Kaplan Meier, es cual funciona como un estimador no paramétrico de la función de supervivencia que involucra a las 5 variables intervinientes: edad, LDH, sitios extranodales, estadio y escala ECOG; y el análisis de regresión de Cox que es un modelo predictivo para datos de tiempo de espera hasta el evento.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio no trabajó directamente a los pacientes ni realizó ningún tipo de procedimiento, por lo que no constituyó ningún riesgo para los participantes. Los datos manejados fueron trabajados únicamente por los autores, codificando cualquier información que permita que se identifiquen los pacientes. El proyecto de investigación previamente fue revisado por el Comité de Ética en investigación de la Universidad Ricardo Palma y fue autorizada su ejecución.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

Para el presente estudio, se contó con 118 pacientes, de los cuales 59 (50%) fueron varones, y 50 (50%) pacientes del total fueron mujeres. El 75.4% del total tenían más de 60 años, el 55.1% mostraron bajo riesgo en la escala ECOG, 55.1% tuvieron resultados de laboratorio de LDH >480, un 44.1% tuvieron estadio clínico de alto riesgo y el 50% presentaron la enfermedad en sitios extraganglionares.

Tabla N° 1. Características generales de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso.

		IPL				TOTAL	
		≤205	%	>205	%	N	%
Edad	≤60	14	48,3%	15	51,7%	29	100%
	>60	29	32,6%	60	67,4%	89	100%
Sexo	Masculino	23	39,0%	36	61,0%	59	100%
	Femenino	20	33,9%	39	66,1%	59	100%
Escala ECOG	0/1	28	43,1%	37	56,9%	65	100%
	2/3/4	15	28,3%	38	71,7%	53	100%
Estadio clínico	1/2	29	43,9%	37	56,1%	66	100%
	3/4	14	26,9%	38	73,1%	52	100%
LDH	≤480	24	45,3%	29	54,7%	53	100%
	>480	19	29,2%	46	70,8%	65	100%
Sitios EG	Ausente	26	44,1%	33	55,9%	59	100%
	Presente	17	28,8%	42	71,2%	59	100%

IPL: Índice plaquetario/linfocitario; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Lactato deshidrogenasa; EG: Extraganglionar.

Se analizó la curva ROC (Fig. 2), en la cual se obtuvo un punto de corte de 205.154 para el IPL, con una Sensibilidad del 86.1% y una Especificidad del 71.7 %.

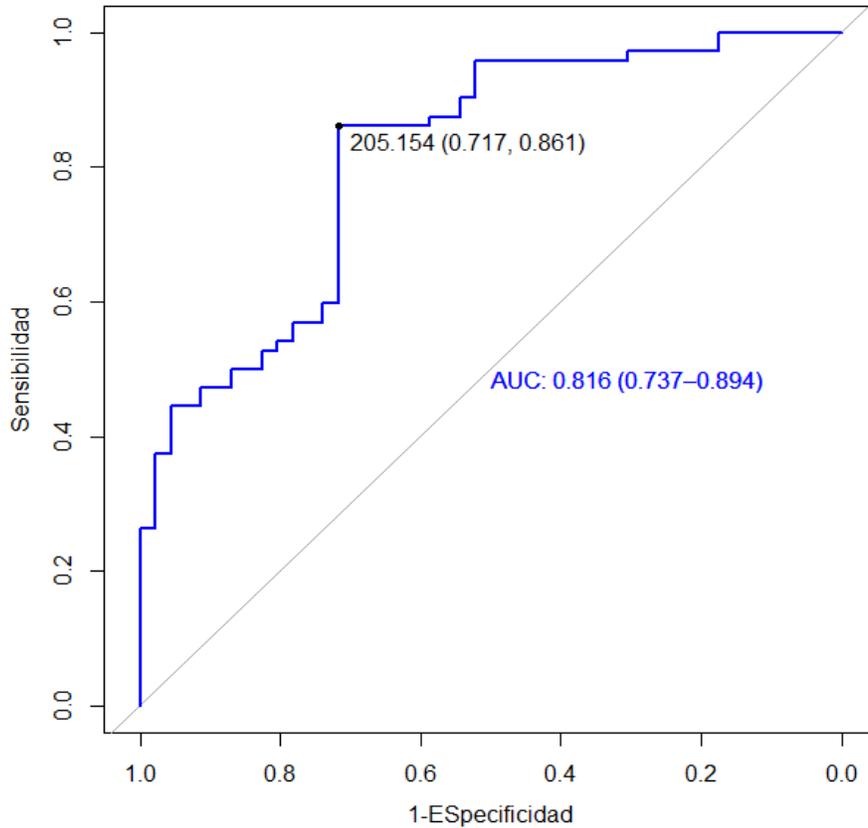


Figura N° 2. Curva ROC donde se estimó el punto de corte de IPL de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso

En la Tabla N° 2, se puede observar que la población de pacientes con linfoma de células grandes B difuso, que tuvieron un índice de plaqueta linfocito mayor a 205, tuvieron 3.165 veces el riesgo de morir en comparación con los pacientes que tuvieron un IPL menos de 205.; con un valor de $p=0.001$ y un HR de 3.165 (1.608 – 6.232), mostrándose como un factor de riesgo.

Tabla N° 2. Analisis bivariado de Cox y HR de los pacientes con diagnostico de celulas grandes B difuso.

	p	HR	95.0% CI para HR	
			Inferior	Superior
IPL >205	0.001	3.165	1.608	6.232
IPL ≤205		Ref.		

IPL: Índice plaquetario/linfocitario

Se realizó un análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el RPL de 205 (Fig. 3), se ve que hubo un SG mas alto en los pacientes que tenían un IPL < de 205 que los que tenían un IPL mayor; este resultado fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0.001$). Como podemos ver en la función de supervivencia, los pacientes del grupo expuesto (1) serían los pacientes con un resultado de IPL >205, mientras que los pacientes del grupo no expuesto (0) corresponden a los que presentaban IPL ≤ 205. Cabe destacar que, se encontraron datos censurados (situación en la que se pierde o retiran los individuos) en el análisis, siendo más frecuentes en el grupo no expuesto ($n = 24$), encontrando la mayoría en el año 2012 ($n = 8$; 33.3%).

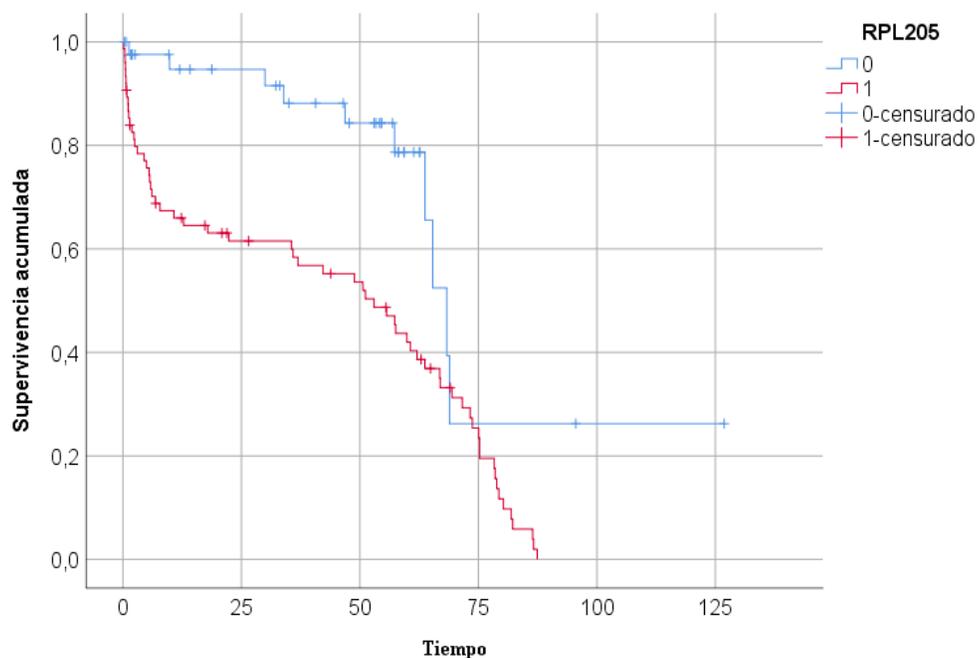


Figura N° 3. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso.

En cuanto a *determinar la asociación entre la edad y la supervivencia de los pacientes diagnosticados con LCGBD*; en la Tabla N° 3, se puede observar que la población de pacientes con respecto a su edad del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2012, que tuvieron una edad > 60, tuvieron 1.214 veces el riesgo de morir en comparación con los pacientes que tuvieron una edad ≤ 60; con un valor de $p=0.548$ y un HR de 1.214 (0.645 – 2.287), mostrándose como un factor no significativo.

Detallándose que, bajo dichos resultados, se evidencia que no se cumple con la condición de los riesgos proporcionales, a los pacientes que presentaban $IPL \leq 205$ presenta mayor supervivencia que los que tienen mayores nivel de IPL.

Tabla N° 3. Analisis bivariado de Cox y HR en la edad de 60 de los pacientes.

	p	HR	95.0% CI para HR	
			Inferior	Superior
Edad (>60 años)	0.548	1.214	0.645	2.287
Edad (≤60 años)		Ref.		

Se realizó un análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el Edad de 60 (Fig.4), se ve que no hubo un SG más alto en los pacientes que tenían un Edad < de 60 (0) que los que tenían una Edad mayor; este resultado fue estadísticamente no significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0.547$), Además, se observó que en el análisis hubo datos censurados con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con edad mayor a 60 años ($n = 25$) siendo el año 2010 en donde se encontró la mayoría de estos datos ($n = 8$; 32%).

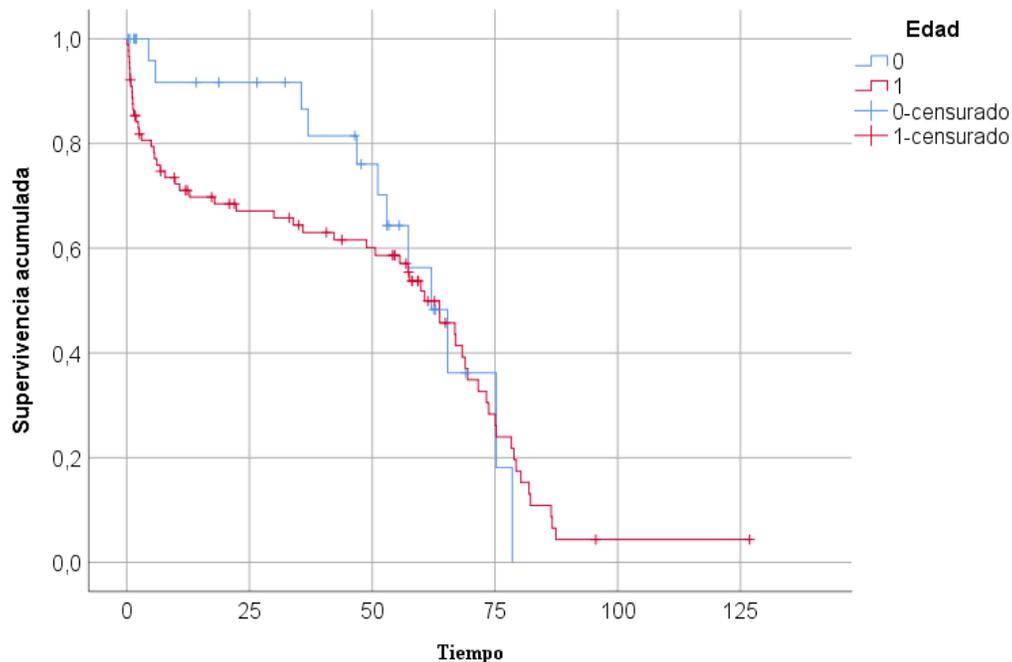


Figura N° 4. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la edad de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso.

Al determinar la asociación entre la escala ECOG y la supervivencia de los pacientes diagnosticados con LCGBD; en la Tabla N°4, se puede observar que la población de pacientes con escala ECOG del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2012, que tuvieron una escala ECOG de alto riesgo, tuvieron 0.534 veces el riesgo de morir en comparación con los pacientes que tuvieron una escala ECOG de bajo riesgo; con un valor de $p=0.008$ y un HR de 0.534 (0.336 – 0.851), mostrándose como un factor protector.

Detallándose que, bajo dichos resultados, se evidencia que no se cumple con la condición de los riesgos proporcionales, a los pacientes con Edad (≤ 60 años) presenta mayor supervivencia que los que tienen más edad, pero no resulta ser significativa dicha asociación.

Tabla N° 4. Analisis bivariado de Cox y HR de la escala ECOG de los pacientes.

	p	HR	95.0% CI para HR	
			Inferior	Superior
Escala ECOG (0-1)	0.008	0.534	0.336	0.851
Escala ECOG (2-3-4)		Ref.		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Se realizó un análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según la escala ECOG (Fig.5), se ve que hubo un SG más alto en los pacientes que tenían un bajo riesgo (0) que los que tenían un alto riesgo; este resultado fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0.007$). Cabe aclarar que se evidenciaron datos censurados con mayor frecuencia en el grupo de bajo riesgo ($n = 26$) siendo el año 2010 donde hubo mayoría de estos datos ($n = 7$; 26.9%)

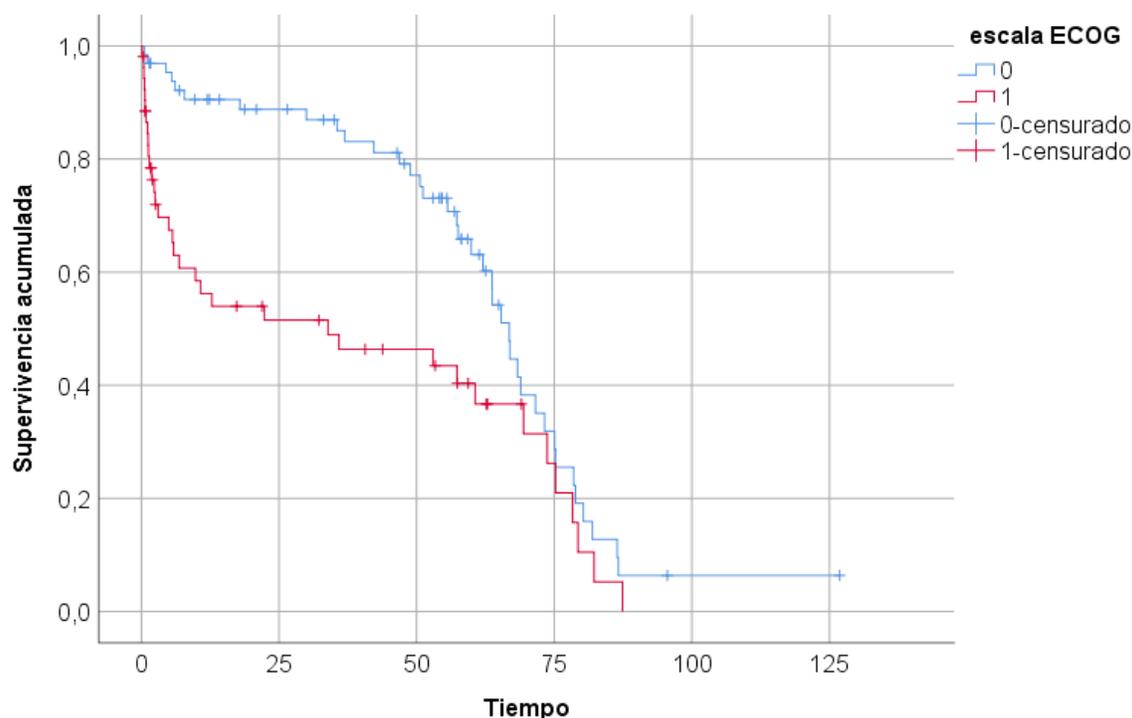


Figura N° 5. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la escala ECOG de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso.

Para determinar la asociación entre el estadio clínico y la supervivencia de los pacientes diagnosticados con LCGBD, en la Tabla N°5, se puede observar que la población de pacientes con estadio clínico del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2012, que tuvieron un estadio clínico de alto grado, tuvieron 2.582 veces el riesgo de morir en comparación con los pacientes que tuvieron un estadio clínico de bajo grado; con un valor de $p=0.000$ y un HR de 2.582 (1.584 – 4.209), mostrándose como un factor de riesgo.

Detallándose que, bajo dichos resultados, se evidencia que si se cumple con la condición de los riesgos proporcionales, manifestándose que, los pacientes con Escala ECOG (2-3-4) presenta mayor supervivencia que los que tienen una categoría de 0 y 1 en escala de ECOG..

Tabla N° 5. Analisis bivariado de Cox y HR del estadio clínico de los pacientes.

	p	HR	95.0% CI para HR	
			Inferior	Superior
Estadio clínico (3 - 4)	0.000	2.582	1.584	4.209
Estadio clínico (1 - 2)		Ref.		

Se realizó un análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según el estadio clínico (Fig.6), se ve que hubo un SG más alto en los pacientes que tenían un bajo grado (0) que los que tenían un alto grado; este resultado fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0.001$). Cabe destacar que, se encontraron datos censurados en el análisis, siendo más frecuentes en el grupo que tenían bajo grado ($n = 25$), siendo en el año 2013 donde hubo mayoría de estos datos ($n = 8$; 32%).

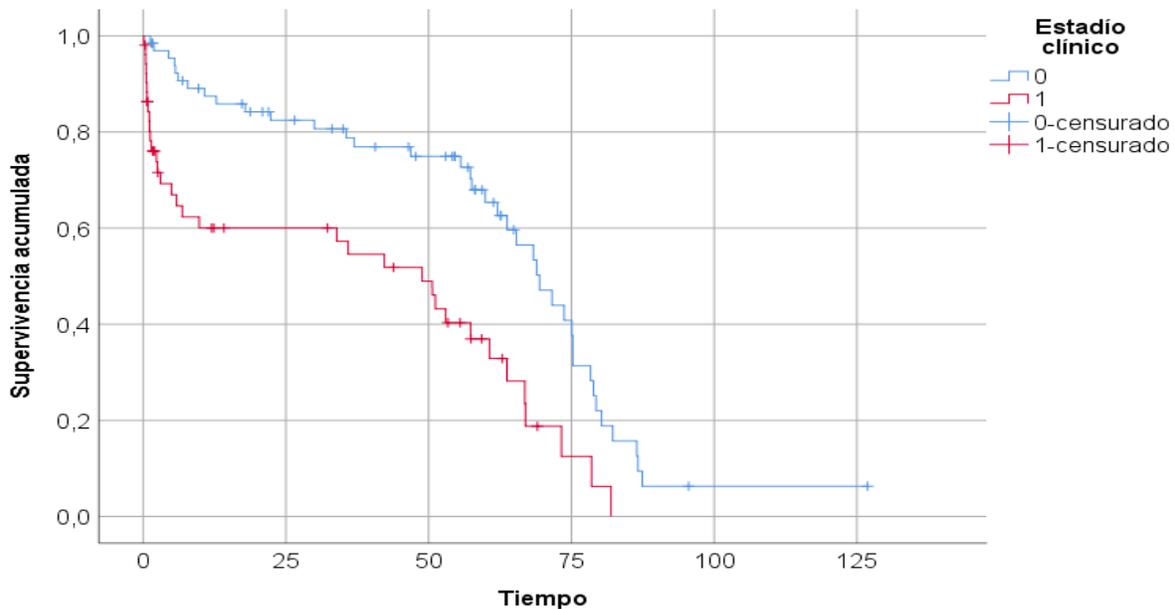


Figura N° 6. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier del estadio clínico de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso.

Por otro lado, para *determinar la asociación entre el valor de la deshidrogenasa láctica y la supervivencia de los pacientes diagnosticados con LCGBD*; en la Tabla N°6 se puede observar que la población de pacientes con deshidrogenasa láctica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2012, que tuvieron un LDH > 480, tuvieron 1.973 veces el riesgo de morir en comparación con los pacientes que tuvieron un LDH ≤ 480; con un valor de $p=0.005$ y un HR de 1973 (1.221 – 3.188), mostrándose como un factor de riesgo.

Detallándose que, bajo dichos resultados, se evidencia que si se cumple con la condición de los riesgos proporcionales, manifestándose que, los pacientes con Estadio clínico (1 - 2) presenta mayor supervivencia que los que tienen una categoría de Estadio clínico (3-4).

Tabla N° 6. Analisis bivariado de Cox y HR de deshidrogenasa láctica de los pacientes.

	p	HR	95.0% CI para HR	
			Inferior	Superior
LDH (>480)	0.005	1.973	1.221	3.188
LDH (\leq 480)		Ref.		

LDH: Lactato deshidrogenasa.

Se realizó un análisis sobre la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída según la deshidrogenasa láctica (Fig.7), se ve que hubo un SG más alto en los pacientes que tenían un LDH \leq 480 (0) que los que tenían un LDH > 480; este resultado fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0.005$). Además, se observó que en el análisis hubo datos censurados con gran frecuencia en el grupo de pacientes con LDH menor o igual a 480 ($n = 22$) siendo el año 2013 en donde se encontró la mayoría de estos datos ($n = 9$; 40.9%).

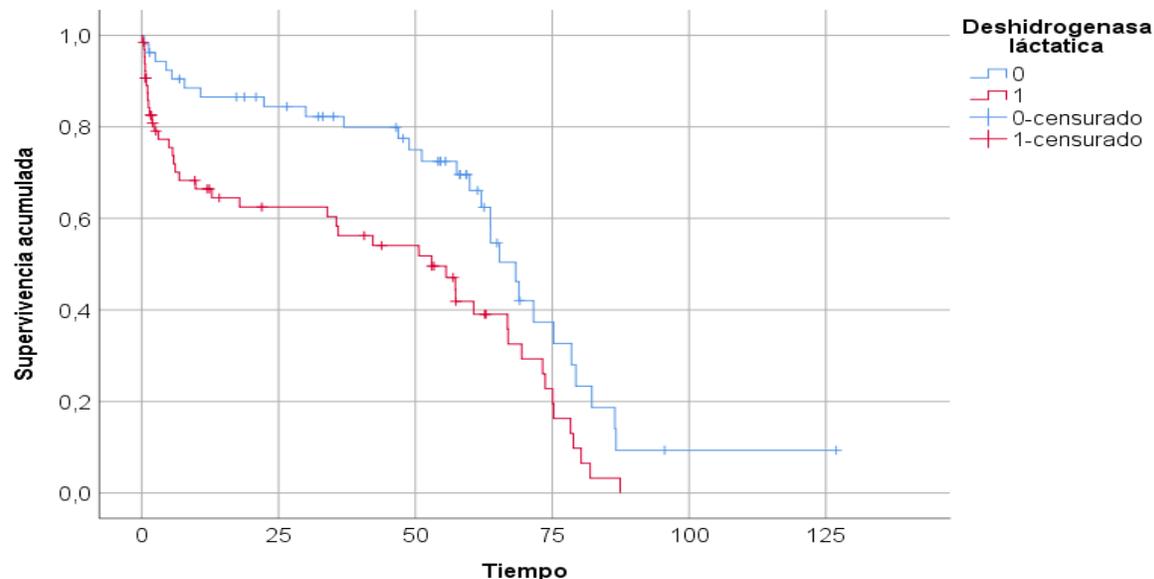


Figura N° 7. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la Deshidrogenasa láctica de los pacientes con diagnóstico de celulas grandes B difuso.

Finalmente, para especificar la asociación entre la presencia de tumores extraganglionares y la sobrevida de los pacientes diagnosticados con LCGBD, en la

Tabla N°7, se puede observar que la población de pacientes con sitio extranodal del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 – 2012, que tenían presencia de sitio extanodal, tuvieron 2.128 veces el riesgo de morir en comparación con los pacientes que tenían ausencia de sitio extranodal; con un valor de $p=0.002$ y un HR de 2.128 (1.308 – 3.463), mostrándose como un factor de riesgo.

Detallándose que, bajo dichos resultados, se evidencia que si se cumple con la condición de los riesgos proporcionales, manifiestándose que, los pacientes con LDH (≤ 480) presenta mayor supervivencia que los que tienen una categoría de LDH (>480).

Tabla N° 7. Analisis bivariado de Cox y HR de sitio extranodal de los pacientes.

	p	HR	95.0% CI para HR	
			Inferior	Superior
Presencia EG	0.002	2.128	1.308	3.463
Ausencia EG		Ref.		

EG: Extraganglionar

Se realizó una análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier respecto al evento de recaída según la presencia de tumores extraganglionares (Fig.8), se ve que hubo un SG más alto en los pacientes que tenían ausencia de sitio extranodal (0) que los que tenían presencia de sitio extranodal; este resultado fue estadísticamente significativo según la prueba de Log-Rank ($p = 0.002$). Cabe aclarar que se evidenciaron datos censurados con mayor frecuencia en el grupo con ausencia de sitio extranodal ($n = 26$) siendo el año 2013 donde hubo mayoría de estos datos ($n = 7$; 26.9%).

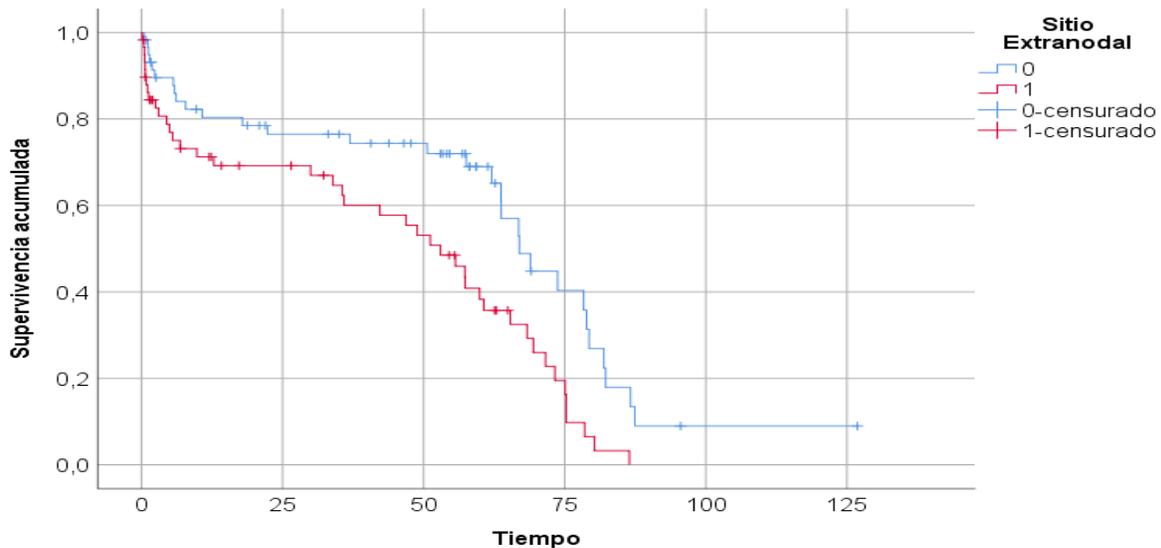


Figura N° 8. Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la presencia de tumores extraganglionares de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso.

Detallándose que, bajo dichos resultados, se evidencia que si se cumple con la condición de los riesgos proporcionales, manifiestándose que, los pacientes con Ausencia EG presenta mayor supervivencia que los que si Presentan EG.

Tabla N° 8. Análisis multivariado de Cox de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso

	<i>p</i>	HR	95.0% CI para HR	
			Inferior	Superior
IPL 205	0.047	2.041	1.009	4.129
ECOG	0.035	1.740	1.040	2.912
LDH	0.929	0.974	.549	1.730
Presencia EG	0.006	2.065	1.233	3.459
Estadio clínico	0.002	2.398	1.362	4.221

IPL: Índice plaquetario/linfocitario; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Lactato deshidrogenasa; EG: Extraganglionar.

En la Tabla N° 8, se puede observar que la población de pacientes que presentan linfoma de células grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre

los años 2010 – 2012, que tuvieron un índice de plaqueta linfocito mayor a 205, tuvieron 2.041 veces el riesgo de morir en comparación con los pacientes que tuvieron un IPL menos de 205; con un valor de $p=0.047$ y un HR de 2.041 (1.009 – 4.129), mostrándose como un factor de riesgo, después de ser ajustado por ECOG, LDH, presencia extraganglionar y estadio clínico.

Un IPL mayor a 205 tendría un valor estadísticamente significativo en la asociación a la sobrevida global de los pacientes con LDCBG. Además, se verificó que, la deshidrogenasa láctica no tiene asociación a la sobrevida global de los pacientes con LDCBG. Mientras que, para valores altos en la escala ECOG, el estadio clínico y la presencia de tumores extraganglionares presentan asociación significativa con un $p < 0,05$.

Finalmente, el estudio tuvo como limitación principal el tamaño de la muestra, ya que dentro de la base de datos había datos inconclusos, motivo por el cual se tuvo que disminuir aún más el número de pacientes, en algunos casos hacía falta dos o más parámetros para poder incluirlos dentro de la población. Además, se tuvo un total de 42 pacientes que se perdieron en el periodo de seguimiento.

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la investigación se determinó el valor de corte óptimo para el IPL mediante el uso de una curva ROC el cual fue de 205; además, la sensibilidad del mencionado índice fue de 86.1% y la especificidad fue de 71.7%, destacando que el valor del área bajo la curva encontrado fue de 0,816 lo que indica que el IPL tiene valor diagnóstico para predecir la mortalidad de los pacientes con LDCBG. Esto no guarda relación con lo estudiado por Wang et al.¹², cuyo estudio determinó un valor de área bajo la curva ROC para el IPL de 0,631, presentando menor valor diagnóstico predictivo de mortalidad y tampoco se relaciona con lo descrito por Zhao et al.¹⁰, cuyo valor de área bajo la curva ROC para el IPL fue de 0,590. Por otro lado, se encontró semejanza con lo estudiado por Tang et al.⁵³, encontró un valor de área bajo la curva para el IPL de 0,778. Esto nos deja en evidencia que el IPL tiene un

valor predictor de mortalidad que va desde un nivel regular a bueno para el caso de pacientes que padezcan de LDCBG, dejando en claro que su utilidad en el ámbito clínico, según los estudios en mención y el presentado, todavía es incierta.

Cabe destacar que, se encontró que el IPL tiene un valor significativo asociado a la SG, siendo esto similar con el estudio de *Han Y. et. al.*¹⁶ donde también evidenciaron influencia significativa en el pronóstico de supervivencia, al igual que el meta análisis de *Chen Y et. al.*¹¹, en el cual se indicó que el IPL mayor al punto de corte se asoció significativamente con una pobre SG y finalmente se concluyó que el IPL puede ser un biomarcador efectivo y no invasivo para un mal pronóstico y características agresivas de la enfermedad para los pacientes con LDCBG; también tiene similitud con el estudio de *Wang F. et. al.*¹². donde los pacientes que obtenían un IPL alto tenían una SG significativamente más corta en comparación con aquellos que tenían un IPL bajo. Esto se explica en la gran relevancia que tienen los factores inflamatorios en el desarrollo del cáncer que podría afectar la sobrevivencia de los individuos que lo padecen³⁸. Además, las respuestas inflamatorias asociadas al origen y desarrollo de tumores consisten en una cadena de mediadores y células inflamatorias, donde, con el pasar del tiempo, juntos pueden causar mayor severidad en la patogenia del tumor en los pacientes⁵⁴, sumado a ello, que pueden conducir a una disminución de la sensibilidad de la terapia para combatir el cáncer y pueden ocasionar modificaciones en los niveles de células sanguíneas como los linfocitos y los trombocitos⁵⁵.

Por otro lado, se encontró que los niveles más altos de la escala ECOG representan un factor de riesgo asociado al SG; siendo esto similar con lo que mencionan las investigaciones de *Han Y, et, al.*¹⁶ y de *Periša et al.*⁵⁶, donde se demostró que quienes tenían un valor mayor al punto de corte en dicha escala tuvieron una influencia significativa en el mal pronóstico de los pacientes. Lo dicho hasta aquí sugiere que, para el caso de pacientes oncológicos, la escala ECOG tiene una importancia grande, ya que mide la calidad de vida a lo largo del tiempo de seguimiento que se le realiza al paciente, sobretodo porque su estado de salud

puede ir cambiando a medida que avanzan los días. Teniendo en cuenta los niveles de peor pronóstico en dichos pacientes, desde la incapacidad para desempeñar una actividad por los síntomas que obligan al individuo a estar postrado en una cama durante muchas horas al día pudiendo todavía satisfacer sus necesidades personales de manera independiente hasta la situación de fallecido⁵⁷, el nivel de calidad de vida medido con esta escala representaría un factor relevante en el pronóstico de los pacientes diagnosticados con LDCBG.

Asimismo, se demostró que, la presencia extraganglionar del linfoma es un factor de riesgo asociado al SG de los pacientes, lo cual, está de acuerdo con lo obtenido en el estudio de Wang et al.¹². Esto ocurre debido a que, según estudios, la tercera parte de los casos de LDCBG pueden surgir de sitios extraganglionares, más comúnmente en el tubo digestivo, la piel, los huesos y el aparato genitourinario³, y en fase avanzada puede esparcirse a órganos extraganglionares como la médula ósea, la pleura, el hígado y el sistema nervioso central, lo que hace aumentar el tratamiento quimioterapéutico, incrementar el riesgo de complicaciones y por ende también de muerte en pacientes oncológicos. Además, se ha demostrado que los órganos y/o sitios extraganglionares por lo cual hay SG muy reducida (por debajo del 50%) en pacientes con LDCBG son el útero, los riñones y la piel⁵⁸. Con la explicación mostrada, se puede sugerir que es importante considerar la presencia del LDCBG en sitios extraganglionares en el seguimiento de los pacientes.

También se encontró que, el estadio clínico 3 y 4, es un factor de riesgo asociado al SG en los pacientes con LDCBG, misma situación que se encontró en lo estudiado por Periša et al.⁵⁶ y Wang et al.¹²; esto puede comprobarse teniendo en cuenta adicionalmente la expansión del tumor hacia otros órganos por medio de la metástasis. En el estadio I existe bajo grado donde no hay metástasis a distancia requiriendo terapia menos agresiva en comparación con otros y mostrarán una buena respuesta a la radiación posoperatoria debido a menos mutaciones genéticas; para el grado II, es histológicamente agresivo, pero tiene menos potencial de diseminación comparado con el grado III debido a que presenta menos

mutaciones genéticas, siendo los grados III y IV tumores de alto grado con un comportamiento más agresivo y una regulación de manera positiva de la mutación genética⁵⁹, por lo que, al existir mayor diseminación y mejor regulación de las mutaciones por parte del linfoma en estos estadios, incrementa el riesgo de muerte en pacientes con LDCBG.

Sin embargo, se encontró que los niveles de LDH mayor al punto de corte y la edad mayor a 60 años, no representan un factor de riesgo asociado al SG, información diferente a lo obtenido en el estudio *Wang F. et. al.*¹², esto se puede explicar en que la LDH promueve la interconversión de piruvato y lactato durante la glucólisis y gluconeogénesis. El nivel en sangre de LDH se relaciona normalmente con la carga tumoral, acción reflejada en el crecimiento del tumor y el potencial invasivo, lo mismo para la edad de los pacientes, cuyo organismo se ve deteriorado en aspectos generales, sin embargo, tanto los niveles de LDH y las deficiencias físicas y psicológicas de la edad avanzada de algunos pacientes, en el presente estudio se vieron controladas principalmente por el tratamiento con quimioterapia en dosis completas⁶⁰, es por ello que un correcto seguimiento y tratamiento del paciente puede no incrementar algunos de los factores de riesgo, que, comúnmente se reportan en otras investigaciones.

Por otro lado, otra dificultad fue sesgo de información, ya que al ser un estudio retrospectivo la recolección de datos va a depender de la calidad del registro de la historia clínica y en la base de datos que dispone el hospital, limitándose su recopilación por parte de los investigadores, sin embargo, los resultados son viables ya que los datos recogidos de la historia clínica son un documento médico legal y todos los datos consignados ahí son realizados por profesionales de salud.

Finalmente fue un estudio unicéntrico, siendo un trabajo en menor escala comparándolo con estudios multicéntricos donde se puede obtener mayor población de muestra.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- Un IPL mayor tendría un valor estadísticamente significativo en la asociación a la sobrevida global de los pacientes con LCGBD que fueron diagnosticados y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012.
- La edad no presentó asociación directa con la sobrevida global de los pacientes con LCGBD que fueron diagnosticados y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012, en este estudio, sin embargo, es necesario evaluar éste indicador en una población más grande.
- Un valor alto en la escala ECOG tiene asociación a la sobrevida global tiene asociación a la sobrevida global de los pacientes con LCGBD que fueron diagnosticados y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012.
- El estadio clínico tiene asociación a la sobrevida global de los pacientes con LCGBD que fueron diagnosticados y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012.
- La dehidrogenasa láctica no presentó asociación directa con la sobrevida global de los pacientes con LCGBD que fueron diagnosticados y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012, sin embargo, resulta necesario evidenciar los niveles que se obtienen de este indicador.
- La presencia de tumores extraganglionares tiene asociación a la sobrevida global de los pacientes con LCGBD que fueron diagnosticados y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012.

6.2. RECOMENDACIONES

- Se recomienda valorar la implementación de la relación plaqueta/linfocito en el pronóstico de supervivencia a los pacientes con LCGBD diagnosticados.
- Dar seguimiento a las personas, tratando de diagnosticar todas las características clínicas de los pacientes con LCGBD.
- Realizar estudios prospectivos a los pacientes con un valor de ECOG alto considerando el pronóstico obtenido en el estudio, para poder evidenciar la utilidad del índice empleado.
- Se recomienda un seguimiento más cercano a los pacientes que obtengan un índice de plaqueta/linfocito elevado considerándose el estadio clínico de ellos para poder valorar los resultados.
- Desarrollar estudios dirigidos a una muestra más amplia para poder valorar un nuevo corte para la dehidrogenasa láctica, de tal forma que, se pueda evidenciar un buen pronóstico de este indicador.
- Incentivar al desarrollar estudio de nuevos modelos en pacientes con LCGBD que busquen pronosticar la presencia de tumores extraganglionares y otros marcadores inflamatorios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. [Updated 2020 Dec 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/#_NBK559328_pubdet_
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul; 70(4):313. PMID: 30207593.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Revised 4th edn. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al (eds) World Health Organization classification of tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2017, p 585
4. Castañeda P., Via F., Serra R., Paz E., Salas F. Linfoma difuso de células B grandes: ¿una sola enfermedad? *Rev. perú. med. exp. salud publica* 2017; 34 (3)
5. Beltran B., Paredes S., Castro D., Cotrina E, Sotomayor E, Castillo J. High Red Cell Distribution Width is an Adverse Predictive and Prognostic Factor in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Chemoimmunotherapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2019; 19(9), 551- 557
6. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69 (1):7-34.
7. Liu Y, Klaus S. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology* 2019; 94 (5): 604-616. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25460>
8. Hao X., Wei Y., Wei X., Zhou L., Wei O., Zhang Y., et. al. Glasgow prognostic score is superior to other inflammation-based scores in predicting survival of diffuse large B-cell lymphoma *Oncotarget*, 2017; 8(44), 76740-76748.

9. Long Y, Zhang Y, Ni L, Yuan X, Liu Y, Tao J, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in neoadjuvant chemotherapy for solid tumors: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021;100(29):e26202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000026202>
10. Zhao P., Zang L., Zhang X., Chen Y., Yang H, Zhao H., et. al. The lymphocyte - monocyte ratio and the platelet - lymphocyte ratio at diagnosis as independent prognostic factors in primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017; 33(3): 333-341. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12288-016-0720-9>
11. Chen Y., Zhang Z., Fang Q., Jian H. Prognostic impact of platelet-to-lymphocyte ratio on diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. China. 2019. Chen et al. *Cancer Cell Int.* 2019; 19:245. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0962-3>
12. Wang S., Ma Y., Sun L., Shi Y., Jiang S., Yu K., et. al. Prognostic significance of pretreatment neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratio in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:9651254. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/9651254>
13. Castañeda-Ruiz, Paulo, Fanny Via y Rada, Rebeca Serra-Jaramillo, Eduardo Paz-Cornejo, & Fernando Salas-Sánchez. "Linfoma difuso de células B grandes: ¿una sola enfermedad?." *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [En línea]*, 34.3 (2017): 551-9. Web. 12 ago. 2021
14. Salgado J, Gamboa J, Muñoz-Velandia O, Arévalo M, Támara J. High mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio are predictors of mortality in patients with HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Haematologica Polonica.* 2021; 52(3): 195-201.
15. Azuma, Y.; Nakaya, A.; Fujita, S.; Satake, A.; Nakanishi, T.; Tsubokura, Y.; Saito, R.; Konishi, A.; Hotta, M.; Yoshimura, H.; et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) fails to predict outcome of diffuse large B cell lymphoma. *Leuk. Res. Rep.* 2019, 12, 100173.

16. Han Y., Qin Y., Yang J., et, al. Prognosis significance of indicators for advanced – stage difuse large B cel lymphoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018; Apr 24;98(16):1250-1255
17. Jiang M., Bennani N., Feldman A. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Review of Hematology*, Publicado online: 29 Jan 2017.
18. Batool A, Hazafa A, Ahmad S, Khan HA, Abideen HMZ, Zafar A, Bilal M, Iqbal HMN. Treatment of lymphomas via regulating the Signal transduction pathways by natural therapeutic approaches: A review. *Leuk Res.* 2021 May;104:106554. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106554. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33684680.
19. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2016.
20. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. Pathology and genetics of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues (3rd ed.), IARC, Lyon, 2001.
21. Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma *Korean J Hematol*, 47 (2012), pp. 92-104
22. Swerdlow, S.H.; Campo, E.; Pileri, S.A.; Harris, N.L.; Stein, H.; Siebert, R.; Advani, R.; Ghielmini, M.; Salles, G.A.; Zelenetz, A.D.; et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016, 127, 2375–2390.
23. Swerdlow, S.H.; Cook, J.R. As the world turns, evolving lymphoma classifications-past, present and future. *Hum. Pathol.* 2019.
24. Alcocer-Gamba MA, León-González S, Castro-Montes E, Loarca-Piña LM, Lugo-Gavidia LM, García-Hernández E. Atypical Presentation of Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015; 53 (1):232-8
25. Santos, Marcelo Antônio Oliveira and Lima, Marinus de Moraes CD20 Role in Pathophysiology of Hodgkin’s Disease. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2017; 63(9):810-813.

26. Baena-Gómez MA, Mora Matilla M, Lassaletta Atienza A, Andión Catalán M, Hernández Marqués C, Madero López L. Non-Hodgkin Lymphoma: An *Pediat.* 2015; 82 (2):381-7
27. Berretta M, Di Francia R, Stanzione B, Facchini G, Lleshi A, De Paoli P, et al. New Treatment Strategies for HIV-Positive Cancer Patients Undergoing Antitumoral Chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(18):2391-2403.
28. Flowers, C. R., Sinha, R. & Vose, J. M. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2010, 60: 393–408.
29. Pfreundschuh, M. et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011, 12: 1013–22.
30. Qualls, D. & Abramson, J. S. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2019, 104: 25–34.
31. Harrysson, S., Eloranta, S., Ekberg, S. et al. Incidence of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) including CNS relapse in a population-based cohort of 4243 patients in Sweden. *Blood Cancer J.* 2021, 11(9). <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00403-1>
32. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation *Nature*, 2008, 454, pp. 428-435.
33. Greten FR, Grivnenkov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity.* 2019 Jul 16;51(1):27-41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025. PMID: 31315034; PMCID: PMC6831096.
34. McGranahan N, Swanton C. Cancer Evolution Constrained by the Immune Microenvironment *Cell*, 2017, 170: pp. 825-827.
35. Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, Bakir MA, Moore DA, Hiley CT, Lund T, Tanić M, Reading J, Joshi K, et al., TRACERx consortium Neoantigen-directed immune escape in lung cancer evolution *Nature*, 2019, 567: pp. 479-485.

36. Zilionis R, Engblom C, Pfirschke C, Savova V, Zemmour D, Saatcioglu H, Krishnan I, Maroni G, Meyerovitz C, Kerwin C, et al. Single-cell transcriptomics of human and mouse lung cancers reveals conserved myeloid populations across individuals and species *Immunity*, 2019, 50: pp. 1317-1334.e10
37. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, Coussens M, Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Hedrick CC, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy *Nat. Med.*, 2018, 24: pp. 541-550.
38. Shalapour S, Karin M. Pas de deux: control of tumor immunity by cancer-associated inflammation *Immunity*, 2019, 51: pp. 15-26.
39. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 2011, 377: pp. 31-41.
40. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ, Group, CT CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet*, 2017, 390: pp. 1833-1842.
41. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer *Cell*, 2010, 140: pp. 883-899.
42. Fernandes JV, Cobucci RN, Jatobá CA, de Medeiros Fernandes TA, de Azevedo JW, de Araújo JM. The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(3):527-534.
43. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30(1):95-108.
44. Gregory AD, Houghton AM. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res.* 2011;71(7):2411-2416.
45. Powell DR, Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor microenvironment. *Trends Immunol.* 2016;37(1):41-52.

46. Wu Y, Jiang M, Qin Y, Lin F, Lai M. Single and combined use of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and carcinoembryonic antigen in diagnosing gastric cancer. *Clin Chim Acta*. 2018;481: 20-24.
47. Ward WH, Goel N, Ruth KJ, et al. Predictive value of leukocyte- and platelet-derived ratios in rectal adenocarcinoma. *J Surg Res*. 2018;232: 275-282.
48. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2009;197(4):466-472.
49. Zhang X, Li J, Peng Q, et al. Association of markers of systemic and local inflammation with prognosis of patients with rectal cancer who received neoadjuvant radiotherapy. *Cancer Manag Res*. 2019;11: 191-199.
50. Peng HX, Yang L, He BS, et al. Combination of preoperative NLR, PLR and CEA could increase the diagnostic efficacy for I-III stage CRC. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(5): e22075
51. Lai Q, Castro Santa E, Rico Juri JM, Pinheiro RS, Lerut J. Neutrophil and platelet-to-lymphocyte ratio as new predictors of dropout and recurrence after liver transplantation for hepatocellular cancer. *Transpl Int*. 2014;27(1):32-41.
52. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 1 de septiembre de 2004;104(5):1258-65.
53. Tang C, Cheng X, Yu S, Wang Y, Hou J, Li Q, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-white blood cell ratio predict the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and the prognosis of locally advanced gastric cancer patients treated with the oxaliplatin and capecitabine regimen. *Oncotargets Ther* [Internet]. 2018;11:7061–75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6200072/pdf/ott-11-7061.pdf>
54. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* [Internet]. 2008;454(24):436–44. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1038/nature07205>
55. Feng J-F, Huang Y, Liu J-S. Combination of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in

- patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2013;6:1605–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S52501>
56. Periša V, Knezović A, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Mjeda D, Periša I, et al. Comparison of the prognostic impact of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and glasgow prognostic score in diffuse large B-cell lymphoma. *Shiraz E Med J* [Internet]. 2016;17(7–8). Disponible en: <https://doi.org/10.17795/semj38209>
57. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, Alshahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2019;12:728–36. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1159/000503095>
58. Olilla TA, Olszewski A. Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2018;19(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6294323/pdf/nihms-998880.pdf>
59. Bukhari M, Saba K, Qamar S, Khalil E, Niazi S, Imam S. Histopathological and immunohistochemistry observations based bukhari grading for squamous cell carcinoma. *Acta Medica Int* [Internet]. 2015;2(2):54–60. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/281478423>
60. Liu R, Cao J, Gao X, Zhang J, Wang L, Wang B, et al. Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. *Tumor Biol* [Internet]. 2016;37(10):14083–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-016-5228-2>
61. Ji-Feng Feng, Ying Huang, Jin-Shi Liu. Combination of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio is useful predictor of postoperative survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *OncoTargets and Therapy* 2013 Nov 7;(6):1605-1612. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OTT.S52501>

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis **“ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2012”**, que presenta la SRTA ROSA MARIA SALVATIERRA MENDOZA, 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 BELTRAN GARATE
ASESOR DE LA TESIS

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

Lima, 20 de Octubre de 2020

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. Juan Jesus Delgado Panez 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 BELTRAN GARATE

Lima, 16 de noviembre del 2020

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



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N°1802-2020-FMH-D

Lima, 03 de octubre de 2020

Señorita
ROSA MARIA SALVATIERRA MENDOZA
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO Y LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2012" 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 29 de octubre de 2020.

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

Sin otro particular,

Atentamente,


Lidia 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 | Central: 708-0000
Apartado postal 1801, Lima 33 - Perú | Anexo: 6010
Email: dec.medicina@urp.pe - www.urp.edu.pe/medicina | Telefax: 708-0106

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



Lima, 22 de octubre 2020

Señor:

ROSA MARIA SALVATIERRA MENDOZA

Investigador Principal

Presente.-

De nuestra consideración:

Es grato dirigirnos a usted para saludarle cordialmente y a la vez informarle que el departamento de oncología evaluó y aprobó el documento, "ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2012"

De acuerdo con las normas se autoriza el uso de base de datos de los pacientes de nuestro servicio para dicho estudio. Respetando la privacidad y confidencialidad de cada uno de ellos.

Sin otro particular, quedamos a usted.

Atentamente.

Dr. BRADY BELTRAN GARATE
Jefe del servicio de Oncología

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Oficina 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 "ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2012", que presenta la Señorita ROSA MARIA SALVATIERRA MENDOZA 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 A. DE LA CRUZ VARGAS
PRESIDENTE

Dr. ANAÍS CAMARA REYES
MIEMBRO

Dr. DANTE QUINONES
MIEMBRO

DR. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS

DR. BRADY BELTRAN GARATE

Lima, 23 de Agosto de 2021

ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN



9	Brady E. Beltran, Sally Paredes, Denisse Castro, Esther Cotrina, Eduardo M. Sotomayor, Jorge J. Castillo. "High Red Cell Distribution Width is an Adverse Predictive and Prognostic Factor in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Chemoimmunotherapy", Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2019 Publicación	<1 %
10	aprenderly.com Fuente de Internet	<1 %
11	www.actagastro.org Fuente de Internet	<1 %
12	enfermeriaencardiologia.com Fuente de Internet	<1 %
13	Beatriz Acuña, Daniel Molina, Narda W. Ajhuacho, Julio C. Lugo et al. "Cirugía del síndrome aórtico agudo tipo A: seguimiento a 20 años", Cirugía Cardiovascular, 2018 Publicación	<1 %
14	"Spanish translation section", British Journal of Surgery, 2018 Publicación	<1 %
15	medicina.usmp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
16	idoc.pub Fuente de Internet	<1 %

		<1 %
17	www.smeo.org.mx Fuente de Internet	<1 %
18	dagensdiabetes.se Fuente de Internet	<1 %
19	www.cancer.gov Fuente de Internet	<1 %
20	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	<1 %
21	gredos.usal.es Fuente de Internet	<1 %
22	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
23	www.fascinatio.pro Fuente de Internet	<1 %
24	repositorio.uns.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
25	www.scielo.org.pe Fuente de Internet	<1 %
26	Diana Cristina Henao, William Rojas. "Manejo de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario productor de prolactina. Experiencia del Hospital San José", Revista	<1 %

Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo, 2017

Publicación

27	bitmed.med.uchile.cl Fuente de Internet	<1 %
28	www.meb.uni-bonn.de Fuente de Internet	<1 %
29	Submitted to ISM International Academy Trabajo del estudiante	<1 %
30	lawyer1.com Fuente de Internet	<1 %
31	www.unboundmedicine.com Fuente de Internet	<1 %
32	Submitted to Pontificia Universidad Catolica del Peru Trabajo del estudiante	<1 %
33	issuu.com Fuente de Internet	<1 %
34	scielosp.org Fuente de Internet	<1 %
35	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1 %
36	www.nci.nih.gov Fuente de Internet	<1 %

doku.pub

37	Fuente de Internet	<1 %
38	www.sap.org.ar Fuente de Internet	<1 %
39	Francisco Valga, Tania Monzón, Nicanor Vega-Díaz, José Carlos Rodríguez-Pérez, Sergio Ruiz-Santana. "Inflamación y adecuación de la hemodiálisis: ¿están los niveles de proteína C reactiva influidos por la dosis de diálisis recibida?", Nefrología, 2021 Publicación	<1 %
40	G. Sonmez, T. Demirtas, S.T. Tombul, H. Akgun, A. Demirtas. "Eficacia diagnóstica del índice de inmunidad-inflamación sistémica en la biopsia de próstata por fusión", Actas Urológicas Españolas, 2021 Publicación	<1 %
41	Tariq N. Aladily, Wiam Khreisat, Omar Ashukhaibi, Sohaib M. Alkhatib et al. "The epidemiology of lymphoma in Jordan: A nationwide population study of 4189 cases according to World Health Organization classification system", Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy, 2020 Publicación	<1 %
42	especialidades.sld.cu Fuente de Internet	<1 %

43	gpc.minsalud.gov.co Fuente de Internet	<1 %
44	repositorio.fucsalud.edu.co Fuente de Internet	<1 %
45	repositorio.uam.es Fuente de Internet	<1 %
46	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
47	Juan-Manuel Sancho, Josep-Maria Ribera. "Recaída en el sistema nervioso central en el linfoma B difuso de célula grande: factores de riesgo", Medicina Clínica, 2016 Publicación	<1 %
48	Julio Osuna-Soto, Teresa Caro Cuenca, Alicia Sanz-Zorrilla, Antonio Torrecilla-Martínez et al. "Pronóstico y supervivencia de pacientes diagnosticados de liposarcoma retroperitoneal bien diferenciado y desdiferenciado", Cirugía Española, 2021 Publicación	<1 %
49	Paula Cabello Navarro. "Epigenetic regulation of resistance to treatments in triple negative and HER2+ breast cancer: miRNAs involved", Universitat Politecnica de Valencia, 2020 Publicación	<1 %
50	doczz.es Fuente de Internet	

		<1 %
51	ficherodehematologia.blogspot.com Fuente de Internet	<1 %
52	intranet.cancer.gov.co Fuente de Internet	<1 %
53	intranet.fmp-usmba.ac.ma Fuente de Internet	<1 %
54	oncoloop.com Fuente de Internet	<1 %
55	www.conganat.org Fuente de Internet	<1 %
56	www.labdeurgencias.com.ar Fuente de Internet	<1 %
57	www.revespcardiol.org Fuente de Internet	<1 %
58	archive.org Fuente de Internet	<1 %
59	digibuo.uniovi.es Fuente de Internet	<1 %
60	elpais.com Fuente de Internet	<1 %
61	iris.paho.org Fuente de Internet	<1 %

62	recintervcardiol.org Fuente de Internet	<1 %
63	repositorio.uladech.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
64	repository.javeriana.edu.co Fuente de Internet	<1 %
65	www.campbellcollaboration.org Fuente de Internet	<1 %
66	www.geltamo.com Fuente de Internet	<1 %
67	www.jove.com Fuente de Internet	<1 %
68	www.lls.org Fuente de Internet	<1 %
69	www.roe-solca.ec Fuente de Internet	<1 %

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

ROSA MARIA SALVATIERRA MENDOZA

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2020 y enero 2021, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

ASOCIACION ENTRE ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ENTRE ENERO 2010 A DICIEMBRE 2012.

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, 12 de enero de 2021



Dr. Jhony De La Cruz Vargas

Director del Curso Taller



Dra. María del Socorro Alatriza Gutiérrez Vda. De Bambarén

Decana (e)

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACION Y MUESTRA	TECNICAS E INSTRUMENTOS	PLA DE ANALISIS DE DATOS
¿ Existe relación entre la IPL y el pronóstico en la sobrevida de pacientes DLCBL que fueron diagnosticados y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012?	<p>Objetivo general</p> <p>Evaluar la asociación entre el IPL y la sobrevida de los pacientes con LCGBD que fueron diagnosticados y tratados con el del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, entre enero 2010 a diciembre 2012.</p>	<p>Hipótesis general</p>	<p>Índice plaqueta/linfocito</p> <p>Sobrevida global</p> <p>Edad</p> <p>Escala ECOG</p> <p>Estadío clínico</p> <p>Deshidrogenasa láctica</p> <p>Presencia extraganglionar</p>	<p>Diseño observacional transversal retrospectivo</p>	<p>La población del estudio correspondió a los pacientes diagnosticados entre los años 2010 al 2012 con Linfoma de células Grandes B difuso del Servicio de Oncología Médica del hospital Edgardo Rebagliati Martins.</p>	<p>La técnica de recolección de datos fue mediante la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados con linfoma de células B grandes difuso; se hará uso de la ficha de recolección de datos, datos personales, exámenes auxiliares de laboratorio.</p>	<p>La información clinicopatológica se presentó empleando estadística descriptiva. Para el análisis de sobrevida, el método de Kaplan-Meier se empleó para generar curvas de sobrevida univariado, las cuales fueron comparadas usando el test log- Rank. El método de regresión de Cox fue empleado para establecer modelos de sobrevida multivariado. Los resultados del modelo de Cox fueron reportados como Hazard Ratio (HR) con 95% de Intervalo de Confianza. Los reportes de p fueron considerados significativos si fueron menores a 0.05. Los cálculos y los gráficos fueron obtenidos basados en el programa estadístico SPSS.</p>
	<p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar la asociación entre la edad y el pronóstico en la sobrevida de pacientes los pacientes diagnosticados con DLCBL.</p> <p>Determinar la asociación entre la escala ECOG y el pronóstico en la sobrevida de pacientes los pacientes diagnosticados con DLCBL.</p> <p>Determinar la asociación entre el estadío clínico y el pronóstico en la sobrevida de pacientes los pacientes diagnosticados con DLCBL.</p> <p>Determinar la asociación entre la escala ECOG y el pronóstico en la sobrevida de pacientes los pacientes diagnosticados con DLCBL.</p> <p>Determinar la asociación entre el valor de la deshidrogenasa láctica y el pronóstico en la sobrevida de pacientes los pacientes diagnosticados con DLCBL</p> <p>Determinar la asociación entre la presencia de tumores extraganglionares y el pronóstico en la sobrevida de pacientes los pacientes diagnosticados con DLCBL.</p>	<p>El índice plaqueta/linfocito se asocia al pronóstico de la sobrevida de pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, enero 2010 a diciembre 2012, Lima, Perú</p>					

ANEXO 9: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION	CATEGORÍA O UNIDAD	VALOR DE LA CATEGORÍA
Índice plaqueta/ linfocito (IPL)	Cociente resultado de la división entre el conteo absoluto de plaquetas sobre el conteo absoluto de linfocitos	Conteo registrado en la historia clínica	Índice plaqueta linfocito	Ordinal	Independiente cuantitativa	Alto	>205
						Bajo	≤205
Sobrevida global (SG)	Tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la enfermedad y la fecha de defunción	Meses registrados en la historia clínica	Meses	De razón	Dependiente cuantitativa		
Edad	Tiempo de vida de una persona	Años registrados en la historia clínica	Años	Ordinal	Interviniente cualitativa		≤ 60 años
							> 60 años
Escala ECOG	Escala que permite evaluar la calidad de vida de un paciente diagnosticado con cáncer	Datos de la ficha de registro	Escala ECOG	Dicotómica	Interviniente cualitativa	0, 1	Bajo riesgo
						2, 3, 4	Alto riesgo
Estadio clínico	Etapa en la que se encuentra la evolución del Linfoma	Historia clínica	Estadio	Dicotómica	Interviniente cualitativa	I, II	Bajo grado
						III, IV	Alto grado
Deshidrogenasa Láctica (LDH)	Enzima que nos indica la carga tumoral	Valor dado por la historia clínica	UI/L	Ordinal	Interviniente cualitativa		≤ 480
							>480
Presencia extraganglionares	Lugar afectado por el linfoma fuera del ganglio	Dado por la historia clínica	Presencia extranodal	Dicotómica	Interviniente cualitativa		Presente
							Ausente

ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

SIGLAS DE NOMBRES:

SEXO:

EDAD:

FECHA DE DIAGNOSTICO:

FECHA DE FALLECIMIENTO O DE ULTIMO CONTROL:

CANTIDAD DE PLAQUETAS:

CANTIDAD DE LINFOCITOS:

ESCALA ECOG:

VALOR DE LDH:

ESTADÍO CLINICO:

PRESENCIA EXTRAGANGLIONAR:

ANEXO 11: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP.

Base (Rosa Maria) 0+ y 1- mod (Fin).sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
Cadena	42	0	Nombres y Ape...	Ninguno	Ninguno	42	Izquierda	Nominal	Entrada
Numérico	1	0	Genero	{0, Masculin...	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
Numérico	2	0	Edad	Ninguno	Ninguno	12	Derecha	Escala	Entrada
Numérico	3	0	ECOG	Ninguno	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
Cadena	15	0	Estadio	Ninguno	Ninguno	15	Izquierda	Nominal	Entrada
Numérico	1	0	Edad_cod	{0, <=60}...	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
Numérico	1	0	ECOG_cod	{0, 0/1}...	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
Numérico	1	0	Estadio_cod	{0, 1/2}...	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
Numérico	4	0	LDH al Dx	Ninguno	Ninguno	12	Derecha	Escala	Entrada
Numérico	1	0	LDH_cod	{0, <=480}...	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
Numérico	1	0	Nro sitios extra...	Ninguno	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
Numérico	1	0	EN_cod	{0, ausente}...	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
Numérico	5	0	Linfocito absoluto	Ninguno	Ninguno	12	Derecha	Escala	Entrada
Numérico	6	0	plaquetas_dx (...	Ninguno	Ninguno	12	Derecha	Escala	Entrada
Numérico	18	3	Indice Plaqueta...	Ninguno	Ninguno	19	Derecha	Escala	Entrada
Fecha	10	0	Fecha de Dx	Ninguno	Ninguno	11	Derecha	Escala	Entrada
Fecha	10	0	Fecha de ultim...	Ninguno	Ninguno	11	Derecha	Escala	Entrada
Numérico	19	0	Tiempo	Ninguno	Ninguno	16	Derecha	Escala	Entrada
Numérico	1	0	Fallecido(No=0,...	{0, No}...	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
Numérico	8	2		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
Cadena	65	0		Ninguno	Ninguno	7	Izquierda	Nominal	Entrada
Numérico	8	0	RPL205	Ninguno	Ninguno	10	Derecha	Nominal	Entrada

*Base (Rosa Maria) 0+ y 1- mod (Fin).sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

GeneroMasculino0Femenino1	edad	ECOG	Estadio	Edad_cod160es0gt60es1	ECOG_cod01023...	Estadio_cod120341	LDHalDx24048020142015120246	LDI
Femenino	65	1	IIIA	>60	0/1	3/4		511
Masculino	64	1	IIA	>60	0/1	1/2		154
Femenino	68	1	IAE	>60	0/1	1/2		735
Masculino	59	1	IVA	<=60	0/1	3/4		1471
Masculino	61	2	IIB	>60	2/3/4	1/2		273
Femenino	78	3	IIIB	>60	2/3/4	3/4		320
Masculino	82	3	IVB	>60	2/3/4	3/4		300
Masculino	65	1	IIB	>60	0/1	1/2		4268
Masculino	74	3	IVA	>60	2/3/4	3/4		200
Masculino	76	1	IBE	>60	0/1	1/2		440
Femenino	91	4	IVA	>60	2/3/4	3/4		193
Femenino	67	1	IIB	>60	0/1	1/2		846
Femenino	73	1	IAE	>60	0/1	1/2		189
Masculino	64	3	IVB	>60	2/3/4	3/4		853
Masculino	46	0	IEA	<=60	0/1	1/2		181
Femenino	63	1	IIA	>60	0/1	1/2		332
Femenino	68	1	IB	>60	0/1	1/2		325
Masculino	79	4	IVB	>60	2/3/4	3/4		735
Masculino	56	1	IB	<=60	0/1	1/2		165
Femenino	40	2	IVB	<=60	2/3/4	3/4		1055
Femenino	72	1	IA	>60	0/1	1/2		645
Femenino	73	4	IVB	>60	2/3/4	3/4		610
Masculino	70	1	IVB	>60	0/1	3/4		326
Femenino	77	1	IIBE	>60	0/1	1/2		687

*Base (Rosa María) 0+ y 1- mod (Fin).sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

Visible: 22 de 22 variables

GeneroMasculinoFemenino1	edad	ECOG	Estadio	Edad_codlt60es0gt60es1	ECOG_cod01023...	Estadio_cod120341	LDHalDx240480201L42015120246
Femenino	62	0 IIAE		>60	0/1	1/2	485
Femenino	75	2 IIA		>60	2/3/4	1/2	1333
Masculino	62	0 IAE		>60	0/1	1/2	270
Femenino	90	3 IVAE		>60	2/3/4	3/4	2006
Masculino	69	1 IIB		>60	0/1	1/2	504
Masculino	52	1 IA		<=60	0/1	1/2	275
Femenino	85	1 IIAE		>60	0/1	1/2	393
Masculino	79	4 IVB		>60	2/3/4	3/4	573
Masculino	80	2 IB		>60	2/3/4	1/2	592
Femenino	57	3 IVB		<=60	2/3/4	3/4	3227
Femenino	62	1 IIA		>60	0/1	1/2	312
Masculino	78	1 IIB		>60	0/1	1/2	1181
Masculino	77	1 IIIS		>60	0/1	3/4	363
Femenino	48	1 IEA		<=60	0/1	1/2	242
Femenino	63	1 IIIS		>60	0/1	3/4	844
Masculino	73	1 IVBE		>60	0/1	3/4	546
Masculino	78	2 IIIB		>60	2/3/4	3/4	639
Masculino	74	4 IVB		>60	2/3/4	3/4	369
Masculino	73	1 IIBE		>60	0/1	1/2	587
Femenino	75	1 IIA		>60	0/1	1/2	268
Femenino	70	2 IVB		>60	2/3/4	3/4	722
Femenino	67	2 IIB		>60	2/3/4	1/2	846
Femenino	57	1 IVA		<=60	0/1	3/4	460
Masculino	70	4 IIAE		>60	2/3/4	1/2	315

*Base (Rosa María) 0+ y 1- mod (Fin).sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

Visible: 22 de 22 variables

GeneroMasculinoFemenino1	edad	ECOG	Estadio	Edad_codlt60es0gt60es1	ECOG_cod01023...	Estadio_cod120341	LDHalDx240480201L42015120246
Masculino	63	3 IVBE		>60	2/3/4	3/4	810
Femenino	72	1 IB		>60	0/1	1/2	157
Masculino	64	1 IIIB		>60	0/1	3/4	637
Masculino	59	1 IBE		<=60	0/1	1/2	375
Femenino	64	1 IIA		>60	2/3/4	1/2	436
Femenino	68	0 IIA		>60	0/1	1/2	450
Femenino	76	1 IVA		>60	0/1	3/4	975
Femenino	77	2 III-IV		>60	2/3/4	3/4	445
Femenino	69	2 IVB		>60	2/3/4	3/4	296
Femenino	58	1 IIAE		<=60	0/1	1/2	451
Femenino	63	0 IB		>60	0/1	1/2	233
Masculino	24	2 IVB		<=60	2/3/4	3/4	2829
Femenino	57	1 IIB		<=60	0/1	1/2	159
Masculino	72	1 IEB		>60	0/1	1/2	384
Masculino	51	0 IVBE		<=60	0/1	3/4	275
Masculino	57	1 IVB		<=60	0/1	3/4	151
Masculino	68	1 IIB		>60	0/1	1/2	382
Masculino	81	2 IIA		>60	2/3/4	1/2	513
Masculino	70	3 IVB		>60	2/3/4	3/4	308
Masculino	56	1 IIBE		<=60	0/1	1/2	432
Masculino	65	2 IVB		>60	2/3/4	3/4	347
Femenino	86	1 IIA		>60	0/1	1/2	203
Masculino	42	1 IIAE		<=60	0/1	1/2	343
Femenino	42	2 IIIBE		<=60	2/3/4	3/4	1868

*Base (Rosa Maria) 0+ y 1- mod (Fin).sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

Visible: 22 de 22 vari

GeneroMasculino0Femenino1	edad	ECOG	Estadio	Edad_codlt60es0gt60es1	ECOG_cod01023...	Estadio_cod120341	LDHalDx24048020142015120246
Femenino	66	1	IBE	>60	0/1	1/2	305
Masculino	84	2	IIA	>60	2/3/4	3/4	550
Masculino	63	2	IAE	>60	2/3/4	1/2	1057
Femenino	50	2	IVA	<=60	2/3/4	3/4	246
Femenino	69	1	IVBE	>60	2/3/4	3/4	717
Femenino	31	2	IVB	<=60	2/3/4	3/4	3270
Masculino	89	2	IIA	>60	2/3/4	1/2	1119
Masculino	74	3	IVB	>60	2/3/4	3/4	613
Femenino	73	0	IBE	>60	0/1	1/2	342
Femenino	73	3	IIAE	>60	2/3/4	1/2	693
Masculino	61	1	IA	>60	0/1	1/2	173
Masculino	64	2	IVB	>60	2/3/4	3/4	1091
Masculino	71	2	IIB	>60	2/3/4	1/2	245
Masculino	45	0	IIA	<=60	0/1	1/2	433
Masculino	71	0	IIA	>60	0/1	1/2	459
Femenino	67	1	IBE	>60	0/1	1/2	541
Masculino	78	3	IB	>60	2/3/4	1/2	164
Masculino	34	1	IIA	<=60	0/1	1/2	411
Masculino	64	4	IVB	>60	2/3/4	3/4	661
Masculino	66	1	IIB	>60	0/1	1/2	416
Femenino	68	1	IIA	>60	0/1	1/2	316
Femenino	77	1	IVB	>60	0/1	3/4	1027
Femenino	80	2	IIB	>60	2/3/4	1/2	535
Femenino	63	3	IB	>60	2/3/4	1/2	566

Base (Rosa Maria) 0+ y 1- mod (Fin).sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

Visible: 22 de 22 vari

GeneroMasculino0Femenino1	edad	ECOG	Estadio	Edad_codlt60es0gt60es1	ECOG_cod01023...	Estadio_cod120341	LDHalDx24048020142015120246
Masculino	78	1	IIIB	>60	0/1	3/4	223
Femenino	58	0	IIBE	<=60	0/1	1/2	631
Femenino	61	1	IIIB	>60	0/1	3/4	2193
Femenino	71	2	IIA	>60	2/3/4	1/2	761
Femenino	63	1	IIB	>60	0/1	1/2	223
Femenino	88	1	IVB	>60	0/1	3/4	2169
Masculino	73	4	IVB	>60	2/3/4	3/4	374
Femenino	51	2	IVB	<=60	2/3/4	3/4	306
Femenino	34	2	IIIB	<=60	2/3/4	3/4	592
Femenino	73	2	IIIA	>60	2/3/4	3/4	265
Femenino	66	2	IIB	>60	2/3/4	1/2	437
Masculino	38	2	IIIB	<=60	2/3/4	3/4	807
Femenino	32	1	IIA	<=60	0/1	1/2	423
Femenino	87	1	IVAE	>60	0/1	3/4	1016
Masculino	74	1	IAE	>60	0/1	1/2	330
Masculino	71	2	II	>60	2/3/4	1/2	390
Masculino	52	2	IVB	<=60	2/3/4	3/4	189
Femenino	60	2	IVB	<=60	2/3/4	3/4	1798
Masculino	78	1	IVB	>60	0/1	3/4	888
Masculino	78	1	IIB	>60	0/1	1/2	385
Femenino	81	3	IA	>60	2/3/4	1/2	331
Masculino	58	0	IAE	<=60	0/1	1/2	405