



# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**Anemia como factor pronóstico en pacientes diagnosticados de linfoma de células grandes B difuso en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima-Perú durante el período enero 2010 - diciembre 2012**

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN:  
SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL**

**Para optar el título profesional de Médica Cirujana**

**AUTOR**

**Sullca Llorona, Priscyla Jakelyne (ORCID: 0000-0002-6532-9486)**

**ASESOR**

**Mg. Beltrán Gárate, Brady Ernesto (ORCID: 0000-0003-4469-3817)**

**Lima, 2022**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor**

AUTOR: Sulca Llorona, Priscyla Jakelyne

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 72719057

### **Datos de asesor**

ASESOR: Beltrán Gárate, Brady Ernesto

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 29585402

### **Datos del jurado**

PRESIDENTE: De La Cruz Vargas, Jhony Alberto

DNI: 06435134

ORCID: 0000-0002-5592-0504

MIEMBRO: Sebastián Ayala, Hermes Raúl

DNI: 06628263

ORCID: 0000-0003-4496-7937

MIEMBRO: Malpartida Palomino, Robert

DNI: 41553263

ORCID: 0000-0002-7172-1687

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.27

Código del Programa: 912016

## **DEDICATORIA**

*A mi madre Enma por darme  
fortaleza y compañía en todo  
momento.*

*A mi padre Iván por su  
comprensión y sacrificio en este  
largo camino.*

*A Dios por ser mi guía y  
acompañante.*

*A mis amigos por su apoyo  
incondicional, porque sin ellos  
esto no hubiera sido posible,  
gracias.*

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer es un problema de salud público de gran importancia en Perú y el linfoma de células B grandes difuso (LCBGD) es el subtipo histológico de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente. Los actuales sistemas de estratificación clínica de riesgo presentan debilidades; por lo que es necesario la identificación de nuevos factores pronósticos. La anemia se encuentra comúnmente en pacientes con LCBGD y tiene un valor predictivo probado en el linfoma folicular y en otras neoplasias hematológicas.

**Objetivo:** Determinar el valor pronóstico de la anemia en pacientes con linfoma de células B grandes difuso diagnosticados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período 2010-2012.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, en el que se incluyó a 113 pacientes. La anemia se definió con un valor de hemoglobina menor a 12 g/dl y mediante el método de Kaplan-Meier y la prueba de log rank se analizaron las curvas de supervivencia. Luego, se utilizó el modelo de regresión Cox para determinar las asociaciones de la hemoglobina y los factores del Índice Pronóstico Internacional (IPI) con la supervivencia global (SG).

**Resultados:** De los pacientes analizados, el 52% presentaron anemia. Al analizar la supervivencia, se encontró que la anemia en los pacientes diagnosticados con LCBGD se asoció significativamente con una menor SG (HR: 2.583, IC95%: 1.181-5.650, p: 0.017). En el análisis multivariado, solo el nivel elevado de DHL y un pobre estado funcional resultaron siendo factores pronósticos independientes para la SG,  $p=0.040$  y  $p=0.017$  respectivamente.

**Conclusiones:** La anemia se asocia significativamente con un pobre pronóstico; sin embargo, no probó ser un factor pronóstico independiente en los pacientes con LCBGD.

**Palabras clave:** Anemia; Linfoma de Células B Grandes Difuso; Factores Pronósticos (DeCs)

## ABSTRACT

**Introduction:** Cancer is a public health problem of great importance in Peru and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common non-Hodgkin's lymphoma subtype. The three commonly used clinical scoring systems have weaknesses; therefore, the identification of new prognostic factors is necessary. Anemia is frequently found in patients with DLBCL and it is a proven prognostic factor in follicular lymphoma and other hematologic malignancies.

**Objective:** To determine the prognostic value of anemia in patients with diffuse large B-cell lymphoma diagnosed in the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital during the period 2010-2012.

**Methods:** A retrospective study was carried out that included 113 patients. Anemia was defined as a hemoglobin value less than 12 g/dl. Survival curves were analyzed using the Kaplan-Meier technique and the log rank test. Then Cox regression model was used to determine the associations of hemoglobin and IPI factors with overall survival.

**Results:** Of the patients analyzed, 52% presented anemia. Analyzing survival, anemia in patients diagnosed with DLBCL was significantly associated with reduced OS (HR: 2.583, 95% CI: 1.181-5.650, p: 0.017). On multivariate analysis, only elevated LDH level and poor performance status were independent prognostic factors for OS; p=0.040 and p=0.017, respectively.

**Conclusions:** Anemia is significantly associated with poor prognosis; however, it did not prove to be an independent prognostic factor in DLBCL patients.

**Key words:** Anemia; Hemoglobin; Prognostic Factors; Diffuse Large B Cell Lymphoma (MESH)

<b>ÍNDICE</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	9
<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	10
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA.....	10
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	12
1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.....	12
1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	12
1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA .....	13
1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	14
1.7. VIABILIDAD .....	14
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	15
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	15
2.2 BASES TEÓRICAS.....	20
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....	27
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b> .....	29
3.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN .....	29
3.2. VARIABLES DE INVESTIGACIÓN .....	30
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b> .....	31
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....	31
4.2 POBLACIÓN Y UNIDAD DE ANÁLISIS .....	31
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	32
4.4. TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	34
4.5 PROCESAMIENTO DE DATOS Y ANÁLISIS DE DATOS .....	35
4.6 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	35
4.7 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	36
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	37
5.1 RESULTADOS.....	37
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	50
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	58
6.1. CONCLUSIONES .....	58
6.2. RECOMENDACIONES .....	59
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	60
<b>ANEXOS</b> .....	65
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS.....	65
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS .....	66

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR SECRETARÍA ACADÉMICA .....	67
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA .....	68
ANEXO 5: CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA .....	69
ANEXO 6: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS .....	70
ANEXO 7: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN.....	71
ANEXO 8: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER .....	72
ANEXO 9: MATRIZ DE CONSISTENCIA .....	73
ANEXO 10: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	74
ANEXO 11: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	76
ANEXO 12: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS) O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP .....	77

## LISTA DE TABLAS

Tabla N°1. Características generales de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso según la presencia de anemia .....	39
Tabla N°2. Estimación y análisis de supervivencia global en pacientes con LCBGD del HNERM diagnosticados durante 2010-2012.....	40
Tabla N°3. Estimación y análisis de supervivencia según presencia de anemia ..	41
Tabla N°4. Estimación y análisis de supervivencia según sexo.....	42
Tabla N°5. Estimación y análisis de supervivencia según edad .....	43
Tabla N°6. Estimación y análisis de supervivencia según nivel de DHL.....	44
Tabla N°7. Estimación y análisis de supervivencia según compromiso extranodal .....	45
Tabla N°8. Estimación y análisis de supervivencia según estadio clínico .....	46
Tabla N°9. Estimación y análisis de supervivencia según estado funcional .....	47
Tabla N°10. Estimación y análisis de supervivencia según puntaje de IPI .....	48
Tabla N°11. Factores asociados a la sobrevida global en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso del HNERM 2010-2012. Resultados del modelo de regresión logística crudo y ajustado .....	50

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N°1. Curva de supervivencia global de paciente.....	40
Gráfico N°2. Curvas de supervivencia según presencia de anemia .....	41
Gráfico N°3. Curvas de supervivencia por sexo .....	42
Gráfico N°4. Curvas de supervivencia por edad.....	43
Gráfico N°5. Curvas de supervivencia por nivel de DHL .....	44
Gráfico N°6. Curvas de supervivencia según el compromiso extranodal .....	45
Gráfica N°7. Curvas de supervivencia según estadio clínico .....	46
Gráfica N°8. Curvas de supervivencia según estado funcional .....	47
Gráfica N°9. Curvas de supervivencia según IPI .....	48

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, siendo el responsable de casi 10 millones de defunciones en el 2020<sup>(1)</sup>. En Perú, la incidencia del cáncer ha ido en aumento y es un problema de salud pública por la alta morbilidad y mortalidad que genera y por su impacto laboral y económico<sup>(2)</sup>. De acuerdo con la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC) en su proyecto GLOBOCAN 2020, el linfoma no Hodgkin ocupa el 11° lugar de frecuencia en el mundo<sup>(3)</sup> y es el linfoma de células B grandes difuso el subtipo histológico de LNH más frecuente en Perú y en el mundo<sup>(4-6)</sup>.

El LCBGD se caracteriza por su agresividad, amplia localización, y por su variada respuesta al tratamiento<sup>(7,8)</sup>. Sin embargo, es una patología que generalmente responde bien al manejo adecuado, según el grupo de riesgo en el que se encuentre el paciente<sup>(6)</sup>. Para esto existen factores pronósticos e índices pronósticos que estratifican al paciente según su sobrevida a largo plazo. Sin embargo, se ha visto que los actuales sistemas de estratificación presentan debilidades en el pronóstico de pacientes con baja sobrevida, pues estudios han demostrado que un importante porcentaje de pacientes son refractarios o presentan recurrencias a pesar del tratamiento<sup>(8)</sup>.

En consecuencia, en los últimos años, ha ido en aumento el interés por buscar nuevos factores pronósticos asociados a una menor sobrevida global. Existen estudios internacionales que han encontrado a la anemia como factor de mal pronóstico en pacientes con LCBGD; sin embargo, este trabajo es uno de los primeros realizados en el país. Es así que, el presente estudio busca demostrar que la anemia está asociada a una menor sobrevida global en los pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso en una institución médica del Perú.

Para defender esta idea en los siguientes párrafos pondré en contexto la realidad de los pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso. Posteriormente, señalaré algunas de las causas de anemia en el LCBGD y explicaré que, siendo la hemoglobina un parámetro fácilmente medible, económico y accesible, es una variable cuya disminución se asocia a un mayor riesgo de morir.

## CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

En el mundo el cáncer es una de las principales causas de muerte y en Perú se presentó como la primera causa de muerte en el año 2015; al respecto conviene decir que, solo en el 2018 se diagnosticaron más de 66,000 nuevos casos de cáncer y 33,098 peruanos fallecieron por esta causa<sup>(2)</sup>. En el año 2020, en Perú, el LNH se ubicó en el sexto lugar, por debajo del cáncer de próstata, mama, estómago, cérvico-uterino y colorrectal, en orden descendente. Asimismo, el linfoma no Hodgkin presentó 3,216 nuevos casos (4.6%) y una mortalidad de 4.2%<sup>(3)</sup>. Dentro del linfoma no Hodgkin, el linfoma de células B grandes difuso es el subtipo histológico más frecuente; representa un porcentaje mayor al 50% de los LNH según datos epidemiológicos de los Hospitales Rebagliati<sup>(4)</sup> y Dos de Mayo<sup>(5)</sup>; del mismo modo, este predominio del LCBGD se encuentra en series internacionales, representando 1 de cada 3 linfomas en Estados Unidos<sup>(6)</sup>.

Los LCBGD presentan heterogeneidad en su morfología celular, bioquímica y genética. Estas características se ven reflejadas en la distinta evolución clínica y respuesta al tratamiento que presentan los pacientes<sup>(8)</sup>. Por consiguiente, a lo largo del tiempo se han desarrollado varias herramientas para predecir el desenlace clínico a largo plazo. Entre los modelos de estratificación clínica de mayor importancia se encuentran el Índice Pronóstico Internacional (IPI), el cual fue propuesto para predecir la supervivencia de los pacientes con LNH agresivos tratados con CHOP<sup>(9)</sup>, el IPI revisado (R-IPI), que se desarrolló para los pacientes con LCBGD tratados con R-CHOP<sup>(10)</sup> y el NCCN-IPI, desarrollado como nuevo modelo pronóstico para los pacientes con LCBGD en la era del rituximab, especialmente con el objetivo de identificar mejor al subgrupo de pacientes con una sobrevida global a 5 años menor al 50%<sup>(11)</sup>.

Los índices pronósticos han permitido estratificar a los pacientes en grupos homogéneos, cada uno con diferentes enfoques terapéuticos, y que han hecho posible el desarrollo de nuevas estrategias con la finalidad de mejorar las tasas de curación actuales. Desafortunadamente, a pesar de estar frente a una patología potencialmente curable y que el avance del tratamiento en la adición del anticuerpo

monoclonal anti-CD20 (rituximab) a la quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorribixina, vincristina y prednisolona) ha provocado un beneficio en el pronóstico, aproximadamente el 30-40% de los pacientes aún presentan refractariedad al tratamiento o recaídas<sup>(8)</sup>. Asimismo, según estudios, la introducción del rituximab a la terapéutica ha limitado la capacidad del IPI en identificar a los pacientes con una probabilidad de supervivencia menor del 50% y en discriminar bien los grupos de riesgo<sup>(10,12)</sup>.

Un estudio realizado por Ruppert et al. (2020)<sup>(13)</sup>, que comparó al IPI, R-IPI y NCCN-IPI en 2124 pacientes con LCBGD tratados con R-CHOP o variantes de primera línea ha demostrado que el IPI, a pesar de haber sido desarrollado antes de la introducción del rituximab a la terapia, identifica claramente y mejor que el R-IPI los grupos de riesgo en los pacientes que reciben tratamiento de primera línea. Por otro lado, el IPI no proporcionó información de pronóstico adicional comparándolo con el NCCN-IPI. Se demuestra que el NCCN-IPI tiene mejores cualidades de distinguir a los grupos de pacientes con diferente supervivencia, destacándose en identificar al grupo de pacientes con sobrevida general a largo plazo muy favorable. Sin embargo, ninguno de los sistemas de puntuación clínica identificó claramente a los pacientes con sobrevida general a largo plazo <50%.

La anemia se encuentra comúnmente en pacientes con linfoma, su incidencia es de aproximadamente 45%; en el linfoma no Hodgkin se presenta en un 30% y específicamente en el LCBGD su frecuencia aproximada es de 40%, siendo más común en los estadios IV y decreciendo conforme baja de estadio<sup>(14,15)</sup>. Existen varias causas de anemia en los pacientes con linfoma, en orden de frecuencia las causas identificadas son: anemia de enfermedad crónica, infiltración neoplásica de la médula ósea, deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12 y anemia hemolítica autoinmune<sup>(15)</sup>.

El valor pronóstico de la hemoglobina no fue investigado en los grandes estudios que se usaron para desarrollar el IPI y el NCCN-IPI. Sin embargo, se ha probado que la anemia (Hb<12 g/dl) tiene un gran valor predictivo en el linfoma folicular, por lo que es incluido en el Índice Internacional de Pronóstico del Linfoma Folicular (FLIPI)<sup>(16,17)</sup>. Así mismo, la anemia con un valor de corte de 10 g/dl se usa para

determinar el pronóstico de otras neoplasias hematológicas como el mieloma múltiple y la leucemia mielomonocítica crónica<sup>(18,19)</sup>.

Teniendo en cuenta, que la anemia tiene un valor pronóstico demostrado en otras neoplasias, este podría ser un nuevo parámetro pronóstico para el LCBGD. En consecuencia, el propósito del presente estudio fue determinar si la anemia se asocia con la sobrevida en los pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la asociación entre la anemia y la sobrevida en los pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período enero 2010 – diciembre 2012?

## **1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**

De acuerdo con las "Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en Perú: 2019-2023", el presente trabajo se encuentra en la temática sanitaria: Cáncer. Teniendo en cuenta las necesidades del país, es considerado un problema sanitario de Alta prioridad<sup>(20)</sup>. Dentro de este marco, específicamente se investigará al linfoma de células B grandes difuso, subtipo de linfoma no Hodgkin más común<sup>(4)</sup>.

## **1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

El cáncer es un problema de salud pública de gran importancia en Perú, es una de las principales causas de muerte y representa un alto costo al sistema de salud<sup>(2)</sup>. De acuerdo con el proyecto GLOBOCAN 2020, el linfoma no Hodgkin es el sexto cáncer con más casos nuevos en el país y la primera neoplasia hematológica más frecuente<sup>(3)</sup>. Además, según estadísticas nacionales e internacionales, el linfoma de células B grandes difuso es el subtipo histológico de linfoma no Hodgkin de

mayor frecuencia, representando en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins el 58.8% de todos los LNH<sup>(4,6)</sup>.

Los actuales sistemas de puntuación clínica, según estudios, presentan debilidades unos frente a otros, no son capaces de identificar al subgrupo de pacientes con supervivencia muy baja y no son precisos en identificar a aquellos pacientes que no se van a curar con la terapia de R-CHOP. Por consiguiente, es necesario la identificación de nuevos factores pronósticos en los pacientes con LCBGD<sup>(8,10,13)</sup>.

La anemia y el linfoma se encuentran asociados con bastante frecuencia; incluso, se ha visto que la anemia tiene un impacto en el pronóstico de los pacientes con linfoma y deteriora su calidad de vida<sup>(14)</sup>. El nivel de hemoglobina es un factor pronóstico demostrado en el linfoma folicular, así como en otras neoplasias hematológicas<sup>(16,18,19)</sup>. En consecuencia, verificar su valor pronóstico en los pacientes con LCBGD es de vital importancia.

Existen pocos estudios realizados en el mundo que evidencian la relación de la anemia y el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso tratados con R-CHOP; cabe aclarar que ninguno fue desarrollado en Perú y son escasos los realizados en otros países de Latinoamérica.

Debido a que el nivel de hemoglobina es un parámetro de laboratorio de fácil medición, económico, accesible y altamente reproducible en el entorno clínico, este podría incorporarse fácilmente en un índice de pronóstico, mejorando su precisión en la estratificación de riesgo de los pacientes con LCBGD.

## **1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA**

La población de estudio fueron los pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período enero 2010 – diciembre 2012.

## **1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.6.1. Objetivo general:**

Determinar la asociación entre la anemia y la sobrevida global en los pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período enero 2010 – diciembre 2012.

### **1.6.2. Objetivos específicos:**

- Determinar la asociación entre el sexo y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.
- Determinar la asociación entre la edad y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.
- Determinar la asociación entre el estado funcional ECOG y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.
- Determinar la asociación entre el nivel de DHL y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.
- Determinar la asociación entre el estadio clínico y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.
- Determinar la asociación entre el compromiso extranodal y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.
- Determinar la asociación entre el puntaje IPI y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.

## **1.7. VIABILIDAD**

El centro de estudios ha autorizado la realización de la investigación y cuenta con el apoyo de especialistas del servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Se dispondrá de una base de datos secundaria para la realización del estudio, cedida por el autor intelectual, previa autorización. Además, se dispone de los recursos económicos para su desarrollo.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

No existe evidencia de estudios nacionales acerca de la asociación entre la anemia y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.

#### **ANTECEDENTES INTERNACIONALES**

Clausen et al. <sup>(21)</sup> (Dinamarca, 2019) realizaron el estudio de cohortes “La hemoglobina previa al tratamiento agrega información pronóstica al NCCN-IPI en pacientes con linfoma de células B grandes difuso tratados con quimioterapia con antraciclinas” y analizaron los datos de 3499 pacientes. Se encontró que el 46% de los pacientes presentaron anemia y que el nivel bajo de hemoglobina se asoció a edad avanzada, sexo masculino, estadio avanzado, compromiso extranodal, infiltración medular, LDH elevado, estado funcional >1 y un puntaje alto de NCCN-IPI. Se categorizó el nivel de hemoglobina en 4 grupos; comparando con el grupo de pacientes con hemoglobina mayor a la media (>149, >134 g/L para hombres y mujeres respectivamente), los otros grupos con nivel de hemoglobina inferior presentaron una menor sobrevida global (SG) con un HR=1.23, HR=1.51 y HR=2.05 para la hemoglobina menor a la media (134–149, 118–134), menor al valor normal (98–133, 98–117) y menor al nivel de transfusión (<98, <98) respectivamente, presentándose en mayores de 60 años una SG aún menor.

Shimono et al. <sup>(22)</sup> (Japón, 2019) en su artículo “Herramientas de pronóstico útiles basadas en hemogramas completos en el linfoma de células B grandes difuso” se demostró que una hemoglobina de <100 g/L, índice linfocito/monocito (ILM) <1.6, plaquetas <150 x10<sup>9</sup>/L son factores pronósticos significativos para una menor sobrevida global. A los 214 pacientes se los dividió en 3 grupos según presencia de ILM <1.6, Hb<100g/L y plaquetas <150x10<sup>9</sup>/L, y se encontró una sobrevida global a los 5 años de 78.2% para el grupo 1 (sin ningún factor), 60.9% para el grupo 2 (1 o 2 factores) y 10.1% para el grupo 3 (presente los 3 factores). En el análisis multivariado, el grupo 3 fue un factor pronóstico para la sobrevida global con un HR=2.9760, IC 1.2670-6.991, p=0.01.

Nakayama et al. <sup>(23)</sup> (Japón, 2019) realizaron el estudio titulado “Nuevo índice de pronóstico basado en el nivel de hemoglobina y recuento de plaquetas para el linfoma de células B grandes difuso no especificado, en la era de R-CHOP”, en el que evaluaron la utilidad de la hemoglobina y el recuento plaquetario para predecir la sobrevida de los pacientes con LCBGD no especificado. El análisis de un total de 89 pacientes obtuvo como resultados que un nivel de hemoglobina menor a 120 g/L ( $p=0.0133$ ) y un recuento plaquetario menor a  $135 \times 10^9/L$  ( $p=0.0233$ ) se asociaron con una pobre sobrevida global. En base a estos puntos de corte se da 1 punto para cada variable; un índice hemoglobina-plaquetas alto (2 puntos) se asoció a una peor sobrevida global ( $p=0.0055$ ). Se encontró también que aquellos con niveles alterados de IL-6 presentaron niveles de hemoglobina significativamente más bajos. En el análisis multivariado el índice hemoglobina-plaquetas predijo la sobrevida global independientemente del IPI.

Candelaria et al. <sup>(24)</sup> (México, 2018) en su estudio “Un puntaje pronóstico para sobrevida en pacientes mayores de 65 años con linfoma de células B grandes difuso” analizó comorbilidades y parámetros bioquímicos de 141 pacientes. En el análisis multivariado se halló que un ECOG  $>2$ , un nivel elevado de beta 2 microglobulina, presencia de enfermedad bulky y una hemoglobina de  $<10$  g/dl tienen una asociación significativa con la sobrevida global. No se encontró significancia estadística con el estadio clínico, comorbilidades, puntaje IPI, ni índice linfocito/monocito. Se creó un índice pronóstico a partir de las variables significativas, y se definieron 3 grupos de riesgo. Aquellos de bajo riesgo (puntaje menos de 5) tenían una sobrevida de 80% a los 3 años, los de riesgo intermedio (6 puntos), una sobrevida de 55.5%, y los de riesgo alto ( $>6$  puntos), una sobrevida de 19.8%.

Matsumoto et al. <sup>(25)</sup> (Japón, 2018) en su estudio “Anemia asociado a peor pronóstico en pacientes con linfoma de células B grandes difuso: Un estudio retrospectivo unicéntrico”, que valoró la sobrevida de 185 pacientes con LCBGD que recibieron R-CHOP, durante 2004 a 2014, halló que 47% de los pacientes tuvieron anemia previo al tratamiento, la tasa de sobrevida libre de progresión a los 5 años fue de 72% y la sobrevida global a los 5 años fue de 80%. En el análisis univariado, pacientes con Hb  $<10$ g/dl mostraron menor sobrevida libre de progresión, se obtuvo un HR de 2.78 (IC 95% de 1.49-5.19) y  $p=0.001$ ; además, en

el multivariado, la Hb <10g/dl con HR 2.27 (IC 95% 1.19-4.30) y p=0.012 y el estadio III o IV de Ann Arbor resultaron ser factores pronósticos independientes en los pacientes con LCBGD.

Kim et al. <sup>(26)</sup> (Corea del sur, 2017) en su estudio retrospectivo “Efecto de la anemia y nivel sérico de ferritina sobre los resultados clínicos en el linfoma de células B grandes difuso tratado con quimioterapia combinada con rituximab”, investigaron la relación entre la ferritina y hemoglobina para predecir mejor la sobrevida en 234 pacientes de 5 hospitales con diagnóstico de LCBGD. Su análisis univariado demostró que una Hb ≥10 g/dl (p=0.039), ferritina baja (p=0.003), estadio I/II (p=0.005), ECOG 0-1 (p<0.001) y un IPI bajo (p<0.001) eran factores estadísticamente significativos de mayor sobrevida global a los 5 años. En particular, se encontró que los 4 diferentes grupos de hemoglobina alta o baja con un nivel de ferritina alto o bajo presentaron diferencias significativas (p=0.006). Por el contrario, no se encontró significancia estadística con el compromiso extranodal.

Adams et al. <sup>(27)</sup> (Países Bajos, 2015) en su artículo “Valor pronóstico de la anemia y niveles de proteína C reactiva en linfoma de células B grandes difuso” se analizaron los datos de 104 pacientes con LCBGD tratados con R-CHOP para dar a conocer el valor pronóstico de la anemia y PCR antes del tratamiento y además se estudió el valor de la anemia 6 meses después del tratamiento, en un subgrupo de 80 pacientes que alcanzaron la remisión luego de la quimioterapia. Este estudio retrospectivo consideró anemia al valor de Hb de <8.5mmol/L en varones y <7.8mmol/L en mujeres. Así mismo, afirmó que la anemia previa al tratamiento se asoció significativamente con peor sobrevida libre de progresión (HR=3.1, IC 95%:1.5-6.1, p=0.001) y sobrevida global (HR=3.1, IC 95%:1.4-6.4, p=0.003) que los que no tenían anemia, al igual que la PCR elevada (p=0.040 y p=0.036 respectivamente). En el subgrupo de pacientes en completa remisión luego del tratamiento, se encontró que la anemia tenía asociación significativa con menor SLP (p=0.046), pero no SG (p=0.062). Sin embargo, en el análisis multivariado sólo el NCCN-IPI de riesgo resultó predictor independiente significativo para SLP y SG, en la población estudiada y en el subgrupo.

Tropan et al.<sup>(28)</sup> (Austria, 2015) en su estudio de cohortes “La importancia de la anemia previa al tratamiento en la era de las herramientas de evaluación del riesgo pronóstico R-IPI y NCCN-IPI: un estudio de dos centros en pacientes con linfoma de células B grandes difuso”. Evaluó la relevancia pronóstica de la anemia en el momento del diagnóstico en un conjunto de 211 pacientes y validaron sus hallazgos en una segunda cohorte de 345 pacientes con LCBGD tratados con regímenes que contienen rituximab. Se consideró que la anemia estaba presente en 51,8% de los 211 pacientes y 38,3% de los 345 pacientes. En el análisis univariado, la presencia de anemia fue un fuerte predictor de SG y SLE tanto en la cohorte de entrenamiento como en la de validación ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, en el análisis multivariado que incluyó el NCCN-IPI, la anemia fue un predictor independiente en la cohorte de validación ( $p=0,006$ ) pero no en la cohorte de entrenamiento ( $p=0,273$ ). Concluyeron que la incorporación de la hemoglobina en el momento del diagnóstico en la puntuación NCCN-IPI puede mejorar la precisión del pronóstico.

Hong et al.<sup>(7)</sup> (Corea, 2014) llevaron a cabo un estudio llamado “Anemia como biomarcador útil en pacientes con linfoma de células B grandes difuso tratados con R-CHOP”, en el cual se evaluó el valor pronóstico de la anemia inducida por el cáncer en 157 pacientes con LCBGD tratados con 1 o más ciclos de R-CHOP y en un subgrupo de 87 pacientes en remisión se evaluó la significancia clínica de la anemia inducida por quimioterapia. Se halló que el 77% de los pacientes presentaron anemia, el 48% eran estadio Ann Arbor avanzado (III o IV), 82.2% lograron la remisión completa y la tasa de supervivencia global a los 3 años fue de 76%. La anemia ( $Hb < 10g/dl$ ) mostró una fuerte correlación con la afectación de la médula ósea ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, el valor pronóstico de la  $Hb < 10g/dl$  fue independiente del estado de la MO. Resultó que la  $Hb < 10g/dl$  es un factor pronóstico independiente del Índice Pronóstico Internacional y que también una  $Hb < 10g/dl$  a los 6 meses de la quimioterapia, estudiado en el subgrupo, es un factor independiente que predice la recaída de la enfermedad ( $p < 0.001$ ).

Tisi et al.<sup>(29)</sup> (Italia, 2014) realizaron el estudio “Anemia en el linfoma de células B grandes difuso: el rol de la interleucina-6, hepdicina y eritropoyetina”, donde se analizó la eritropoyetina, hepdicina e IL-6 en 53 pacientes con LCBGD. Este estudio de cohortes dio como resultado que 64% de los pacientes presentaron anemia ( $Hb < 13 g/dl$  en hombres y  $Hb < 12 g/dl$  en mujeres), con una media de 11.5 g/dl. Se

obtuvo también que la concentración de Hb fue menor en pacientes con síntomas B ( $p=0.04$ ) y en pacientes con un IPI ajustado a la edad de alto riesgo ( $p=0.02$ ). No obstante, mostró que el compromiso de la médula ósea es independiente de la ocurrencia de la anemia. Se concluyó que el nivel de IL-6 fue el factor más importante en la presencia de la anemia ( $p=0.009$ ), que la síntesis disminuida de eritropoyetina juega un papel significativo pero menor en la anemia y que los niveles de hepdicina están asociados con la actividad de la enfermedad, pero no con la anemia.

Gallagher et al. <sup>(30)</sup> (Estados Unidos de América, 2010) en su estudio retrospectivo con una población de 59 pacientes con LCBGD tratados con RCHOP, titulado “Anemia en pacientes con linfoma de células B grandes difuso”, encontraron como resultados que los pacientes que presentaron anemia ( $Hb < 11.0$  g/dl) durante el tiempo de tratamiento con RCHOP, comparados con los pacientes no anémicos, tuvieron una menor tasa de completa remisión (59% vs. 81%), una tasa más alta de mortalidad (37% vs. 16%) y una mediana de sobrevida libre de progresión (18 vs. 30 meses) y sobrevida global (17 vs. 34 meses) más corta. Además, se observó que aquellos pacientes anémicos que respondieron a los agentes estimulantes de la eritropoyetina tuvieron una tasa más alta de remisión completa.

Moulet et al. <sup>(14)</sup> (Francia, 1998) realizaron un estudio retrospectivo titulado “Frecuencia e importancia de la anemia en pacientes con linfoma no Hodgkin”, en el que se evaluó el valor pronóstico de la anemia en 1077 pacientes con diagnóstico de distintos subtipos de LNH. La anemia se definió con una  $Hb \leq 12$  g/dl para todos los hombres y mujeres mayores de 50 años y con una  $Hb \leq 11$  g/dl para mujeres menores de 50 años. El 32% de los pacientes presentaron anemia y se estableció como un factor de mal pronóstico de sobrevida global y de sobrevida libre de progresión para toda la población ( $p < 0.0001$ ) e independientemente para los pacientes con LCBGD ( $p < 0.0001$ ), pero no para una sobrevida libre de recaída. Además, la anemia fue encontrada como un factor pronóstico independiente para la sobrevida global ( $p=0.0001$ ) y libre de progresión ( $p=0.0048$ ). Por último, al añadir a la anemia como variable en el IPI, este mejoró su valor pronóstico ( $p=0.0004$ ).

## **2.2 BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1 Linfoma de células B grandes difuso**

El linfoma de células B grandes difuso es un tipo de linfoma no Hodgkin que se desarrolla a partir de linfocitos B que han dejado de responder a las señales que los limitan, estos crecen y se reproducen anormalmente y sin control en el sistema linfático. Por consiguiente, su nombre se debe a que bajo el microscopio se observan linfocitos B grandes malignos de distribución difusa en toda la lámina<sup>(4,12)</sup>.

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

El LCBGD, según datos epidemiológicos nacionales e internacionales, es el subtipo histológico más común de linfoma no Hodgkin. El LCBGD representa un porcentaje mayor del 50% de los pacientes con diagnóstico de LNH en hospitales de Lima-Perú y en Estados Unidos es la tercera parte de todos los casos de linfoma no Hodgkin <sup>(4,6)</sup>. Esta es una neoplasia agresiva (de rápido crecimiento) pero potencialmente curable; la supervivencia de los pacientes con LCBGD ha mejorado con el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) y la combinación de drogas antineoplásicas <sup>(12)</sup>.

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

El LCBGD se presenta en un amplio rango de edad, pero al diagnóstico la mayoría son personas de edad avanzada, siendo la media de edad 60 años<sup>(6)</sup>. Además, es un poco más común que la enfermedad se desarrolle en hombres que en mujeres. El LCBGD se presenta generalmente como una masa indolora de rápido crecimiento, siendo los lugares más frecuentemente afectados la región cervical, axilar o abdominal. Estos ganglios linfáticos pueden crecer con gran rapidez, a menudo en pocas semanas. En un 40% pueden surgir en sitios extraganglionares, como los testículos, tiroides, piel, mama, huesos, cerebro y en mayor medida en el tracto gastrointestinal, produciendo malestar o dolor abdominal, diarrea o sangrado por compresión o irritación de la parte afectada. Asimismo, aproximadamente el 30% de los pacientes presentan síntomas B, siendo los más frecuentes: sudoración nocturna, pérdida de peso y fiebre<sup>(12,31)</sup>. Al momento del diagnóstico poco más del 50% de los pacientes se presentan en estadio III o IV de Ann Arbor, no obstante, la supervivencia global a los 5 años es alrededor del 70% en la era del tratamiento

con rituximab más quimioterapia convencional (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)<sup>(11)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cualquier tipo de linfoma, incluyendo el LCBGD, requiere la confirmación histopatológica. Se diagnostica a partir de una biopsia de tejido tumoral (ganglio linfático u otro tejido afectado), a la que se le realiza estudios para analizar la morfología y características inmunológicas. Además, es recomendable realizar estudios genéticos de la pieza para ver si existen alteraciones. Dicha biopsia muestra una infiltración difusa de células medianas a grandes con nucléolo grande y abundante citoplasma, que alteran la arquitectura subyacente. El diagnóstico morfológico debe confirmarse en todos los casos mediante inmunofenotipo, ya sea inmunohistoquímica o citometría de flujo o ambas técnicas. Las células se tiñen para antígenos de células pan-B, como CD19, CD20, CD22, CD30, CD79a y CD45 <sup>(32)</sup>.

A partir de estudios de expresión génica, el LCBGD se puede clasificar en 3 subtipos diferentes según el origen de las células: linfoma difuso de células B semejantes a las del centro germinal (en inglés GCB), que se originan del centro germinal de células B y se asocia con un pronóstico favorable; linfoma difuso de células similares a las células B activadas (ABC), que se originan del poscentro germinal de células B y se asocian a un peor pronóstico; y la enfermedad no clasificable que son el 10-15% restante. Estos subtipos de linfoma difuso son entidades clínico biológicas diferentes, con mutaciones distintas, por ejemplo: traslocación BCL-2, que es más frecuentes en el subtipo GCB y la traslocación BCL-6, que es más frecuentes en el subtipo ABC. Sin embargo, por el alto costo y la necesidad de tejido fresco que el estudio de expresión génica necesita, este estudio no se usa de rutina. Es así que se han investigado y validado algoritmos de inmunohistoquímica que se correlacionan con los subtipos biológicos, uno de ellos es el protocolo de Hans y colaboradores, que se basa en la expresión de CD10, CD20, Bcl-6 y MUM-1. Así con inmunohistoquímica los LCBGD han sido clasificados en 2 subtipos, GCB (CD10+, BCL6+, IRF4/MUM1-) y no GCB (CD10-, IRF4/MUM1+ o BCL6-, IRF4/MUM1-)<sup>(8,32,33)</sup>.

Una vez hecho el diagnóstico se determinará el grado de extensión de la enfermedad (estadíos I a IV) mediante la realización de una biopsia de médula ósea, una tomografía toraco-abdomino-pélvica con contraste o una tomografía computarizada por emisión de positrones (PET) y en ocasiones una punción lumbar. Además, se realizará un hemograma completo, química sanguínea completa, con la determinación de la LDH y la beta 2 microglobulina, importantes como factores pronósticos, y análisis de sangre y orina para advertir algún compromiso orgánico. También se realizarán estudios en suero para descartar infecciones presentes o pasadas producidas por distintos virus, debido a que hay un riesgo elevado de reactivación viral por la administración de inmunoterapia. Con estas exploraciones sabremos el grado de extensión de la enfermedad y podremos determinar su pronóstico y por consiguiente su tratamiento<sup>(12,32)</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento estándar de primera línea del linfoma de células B grandes difuso es la quimioinmunoterapia basada en ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, más el anticuerpo monoclonal rituximab. Este régimen de R-CHOP se administra frecuentemente 3-4 ciclos cada 21 días con una buena respuesta en pacientes con afectación localizada (estadio I o II de Ann Arbor), en donde solo se encuentra la afectación de uno o dos grupos de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma, también podría agregarse radioterapia a la zona afectada<sup>(33)</sup>.

Los pacientes con enfermedad diseminada (estadíos III o IV), que implica la afectación de ganglios linfáticos u órganos a ambos lados del diafragma, necesitan un tratamiento completo para las máximas posibilidades de curación. El tratamiento indicado es 6-8 ciclos de R-CHOP cada 21 días, dependiendo de la respuesta al tratamiento, que se monitoriza con estudios de imágenes como el PET-CT<sup>(34,35)</sup>. Aquellos linfomas de alto riesgo, definido por un puntaje de Índice Pronóstico Internacional de 3-5 puntos, el subtipo de LCBGD no GCB determinado por inmunohistoquímica o si presenta doble o triple hit (mutaciones de 2 o 3 genes: MYC, BCL2 y BCL6), se caracterizan por un pronóstico significativamente peor y, por lo tanto, necesitarían un esquema terapéutico diferente al R-CHOP. Cada vez con mayor evidencia científica, en la literatura se encuentran nuevos esquemas para mejorar las tasas de respuestas al tratamiento, como el esquema R-DA-

EPOCH (rituximab más etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina), que permiten igualar las tasas de respuesta obtenidas con la terapia convencional de R-CHOP-21 en pacientes de bajo riesgo<sup>(8)</sup>.

Para el tratamiento de las recaídas se pueden usar otros regímenes de quimioterapia y trasplantes de células madre. Si el LCBGD ha infiltrado al SNC, se puede administrar quimioterapia adicional directamente en el líquido cefalorraquídeo de médula espinal. Afortunadamente, el LCBGD responde muy bien al tratamiento y un gran porcentaje de personas llegan a la curación<sup>(31)</sup>.

## MODELOS PRONÓSTICOS CLÍNICOS

### Índice Pronóstico Internacional (IPI)

Aunque fue desarrollado antes de la inclusión del rituximab a la terapéutica, a partir de un estudio de pacientes con linfomas agresivos, y publicado en 1993; actualmente el IPI sigue siendo una herramienta clínica fundamental para la estratificación pronóstica basada en parámetros bioquímicos y clínicos. Los 5 factores pronósticos considerados por el IPI son: edad, nivel de deshidrogenasa láctica (DHL), estadio clínico según la clasificación de Ann Arbor, estado funcional determinado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y el compromiso de sitios extranodales. La puntuación del IPI asigna 1 punto a cada factor pronóstico negativo, los cuales son: edad menor de 60 años, DHL por encima del límite superior normal, estadio clínico III o IV de Ann Arbor, estado funcional ECOG mayor o igual a 2 y 2 o más sitios extranodales comprometidos. Por consiguiente, se clasifica a los pacientes según su puntaje total, en riesgo bajo (0-1 punto), riesgo bajo-intermedio (2 puntos), riesgo alto-intermedio (3 puntos) y riesgo alto (4-5 puntos). El IPI fue desarrollado en el contexto en que los pacientes solo recibían regímenes de quimioterapia, principalmente ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP), y las estimaciones de supervivencia a largo plazo oscilaron entre 26% y 73%, según la categoría de riesgo. Específicamente, los pacientes de bajo riesgo presentaron una supervivencia general (SG) a 5 años de 73%, los de riesgo bajo-intermedio, una SG de 51%, los de alto-intermedio, una SG de 43% y los pacientes de riesgo alto, una SG de 26%<sup>(9)</sup>.

## Índice Pronóstico Internacional Revisado (R-IPI)

Posteriormente, debido a la introducción del rituximab al esquema de tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), la historia clínica del LCBGD cambió, se extendió la supervivencia del paciente y aumentó su tasa de curación. El R-IPI se desarrolló específicamente para estratificar mejor a los pacientes con diagnóstico de novo de linfoma de células B grandes difuso tratados con R-CHOP. Este sistema clínico de estratificación utilizó los mismos factores de riesgo y el mismo esquema de puntuación que el IPI, pero redistribuyó a los pacientes en 3 grupos de riesgo: muy buen pronóstico (0 puntos), buen pronóstico (1-2 puntos) y mal pronóstico (3-5 puntos). De acuerdo al estudio que desarrolló el R-IPI, el IPI no identificó claramente a los grupos de riesgo en los pacientes tratados con R-CHOP. Se informó que el IPI revisado distinguió mejor a los pacientes con resultado a largo plazo más o menos favorables<sup>(10)</sup>.

## NCCN-IPI

Con la finalidad de identificar mejor a los pacientes con una sobrevida general <50%, se mejoró el IPI y R-IPI utilizando la base de datos de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y se desarrolló un nuevo sistema de puntuación mejorado para pacientes con diagnóstico reciente de LCBGD y tratados con R-CHOP, el NCCN-IPI. Los factores de riesgo clínico fueron los mismos utilizados en el IPI y R-IPI, pero a diferencia de los anteriores el NCCN-IPI aplica una categorización refinada de la edad y el nivel de DHL. Es así que la edad se categorizó en 4 grupos (40 años o menos = 0 puntos, 41-60 años = 1 punto, 61-75 años = 2 puntos y más de 75 años = 3 puntos), el nivel de DHL se clasificó en 3 grupos (1 vez el límite superior normal = 0 puntos, más de 1 a 3 veces el límite superior normal = 1 punto, más de 3 veces el límite superior normal = 2 puntos); mientras que, el estadio clínico Ann Arbor III o IV y el estado funcional ECOG  $\geq 2$  todavía contribuyen con 1 punto. Con respecto al factor de riesgo de enfermedad extranglionic, se da 1 punto al compromiso de médula ósea, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal/hígado o pulmón. Es así que se clasificó a los pacientes con LCBGD tratados con quimioinmunoterapia en 4 grupos de riesgo, según su puntaje: bajo riesgo (0-1 punto), riesgo bajo-intermedio (2-3 puntos), riesgo intermedio-alto (4-5 puntos) y riesgo alto (6-8 puntos). Los desarrolladores

del NCCN-IPI demostraron que la sobrevida general a 5 años según los grupos de riesgo osciló entre el 33% y el 96%; además, se señaló que el nuevo modelo pronóstico se desempeñó mejor que el IPI. Los pacientes de bajo riesgo presentaron una SG a 5 años de 96%, los de riesgo bajo-intermedio, una SG de 82%, los de alto-intermedio, una SG de 64% y los pacientes de riesgo alto, una SG de 33%; por otro lado, el mismo estudio indicó que según IPI las sobrevidas fueron de 90%, 77%, 62% y 54% respectivamente<sup>(11,13)</sup>.

### **2.2.2 Anemia en pacientes con linfoma**

La anemia es una patología que comúnmente se encuentra en neoplasias. Su prevalencia a nivel global se encuentra entre el 30 al 90%, esta variabilidad es explicada por las distintas definiciones de anemia, las diferencias poblacionales y los distintos cánceres y estadios en los que se encuentran los pacientes <sup>(36)</sup>. En el Perú, según un estudio realizado en pacientes nuevos con cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, el 46% de pacientes oncológicos presentan anemia. Múltiples estudios afirman que son las neoplasias hematológicas, como leucemia, mieloma múltiple y linfoma, las más anemizantes. En estudios recientemente realizados, la anemia ha estado presente en aproximadamente el 45% de los pacientes con diagnóstico de linfoma, en el 32% de los pacientes con linfoma no Hodgkin y en el 40% de los pacientes con LCBGD<sup>(15,37)</sup>.

Existen varios mecanismos responsables de la patogénesis de la anemia en pacientes con enfermedades linfoproliferativas. La anemia se puede producir por efecto directo del cáncer, secundario al tratamiento, o debido a los factores químicos producidos por el cáncer <sup>(37)</sup>. En orden de frecuencia, la causa más común de anemia en los pacientes con linfoma es la anemia por enfermedad crónica, presente en el 33% de los pacientes con linfoma, seguida de la anemia por infiltración de la médula ósea (27%), anemia por deficiencia de hierro (7.6%), anemia por deficiencia de vitamina B12 (1.6%) y en menos del 1% anemia de causa hemolítica. De la misma manera, en el mismo orden, se ha visto que la anemia por enfermedad crónica, la anemia por infiltración medular y por deficiencia de hierro

son las principales causas de anemia en los pacientes con linfoma de Hodgkin y LCBGD<sup>(15)</sup>.

A propósito de la anemia por enfermedad crónica en pacientes con linfoma, su patogenia es explicada principalmente por la producción aumentada de citoquinas inflamatorias que provocan la disminución de la utilización de la reserva de hierro y la disminución de la eritropoyesis; la anemia por enfermedad crónica también se explica por la disminución de la respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina, reducción de la vida media de los eritrocitos y disminución de la producción de eritropoyetina <sup>(15,38)</sup>.

La anemia por inflamación se refleja en el aumento de mediadores inflamatorios, tales como la IL-6, TNF-alfa, IL-1 e IFN gamma, los cuales inhiben a la eritropoyetina, contribuyendo al desarrollo de la anemia. Además, las citoquinas inflamatorias estimulan la producción de hepcidina<sup>(39)</sup>. En pacientes con cáncer se ha visto que el principal regulador del hierro es la hepcidina, la cual al unirse a la ferroportina provoca su degradación y evita que el hierro intracelular sea exportado, dando como resultado anemia por deficiencia funcional de hierro<sup>(38)</sup>. Sin embargo, se ha visto que la IL-6 es el actor principal en la patogenia de la anemia de los pacientes con linfoma de células B grandes difuso. Tisi et al. (2014)<sup>(29)</sup> concluyó del análisis de su cohorte de 53 pacientes con LCBGD, que el nivel de IL-6 fue el factor más importante en la presencia de la anemia ( $p=0.04$ ,  $OR=2.351$ ), que la síntesis disminuida de eritropoyetina juega un papel significativo pero menor y que los niveles de hepcidina están asociados con la actividad de la enfermedad, pero no con el valor de hemoglobina.

En cuanto a la segunda causa de anemia en pacientes con linfoma, la infiltración medular hace que las células malignas reemplacen a los elementos formes de la médula disminuyendo la formación de glóbulos rojos. Luego, la anemia ferropénica es explicada por la deficiencia nutricional del paciente, por una deficiente absorción de hierro, por una mayor utilización de este o por pérdidas hemáticas. Por otro lado, las causas menos frecuentes de anemia como la anemia por deficiencia de vitamina B12, también puede ser de origen nutricional o por un requerimiento alto de esta vitamina. Cabe añadir, que el mismo tratamiento del cáncer, como la quimioterapia o radioterapia, puede producir o empeorar la anemia<sup>(38)</sup>.

De acuerdo con la Encuesta Europea de Anemia en Cáncer (ECAS en inglés), que realizó un estudio prospectivo en pacientes con cáncer, el 39% de aquellos pacientes presentaron anemia al inicio del estudio y su incidencia aumentó al haber recibido quimioterapia. Se reportó que cerca del 20% de los pacientes con linfoma eran anémicos, pero que aproximadamente el 70% de los pacientes, durante el tiempo de seguimiento, alguna vez presentó un nivel de hemoglobina por debajo del rango normal<sup>(36)</sup>.

Cabe señalar que en los pacientes con diagnóstico de linfoma con mayor frecuencia se ha encontrado un grado de anemia moderada, que la anemia es más común en estadios más avanzados del linfoma y que aquellos pacientes que presentan compromiso de la médula ósea tienen una incidencia significativamente mayor de anemia<sup>(14,15,39)</sup>. Con respecto al impacto que produce la anemia en pacientes con linfoma, se ha visto que esta patología está asociada a un peor pronóstico en la sobrevida, una corta sobrevida libre de progresión y una pobre calidad de vida<sup>(14,36,37)</sup>. Además, independiente al compromiso de la médula ósea, se halló que la anemia es un factor de peor pronóstico de sobrevida y que si se asocia a la infiltración medular su significancia es mayor<sup>(14)</sup>.

Dado que se ha visto que la anemia es un importante factor de mal pronóstico en el resultado de los pacientes con linfoma que reciben tratamiento médico, se debe hacer un análisis completo de los pacientes en el que se incluya el estudio de anemia para proporcionar un mejor manejo al paciente y así una mayor sobrevida y mejor calidad de vida<sup>(14,36)</sup>.

### **2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES**

- **Anemia:** Según la Organización Mundial de la Salud es la disminución de la concentración de hemoglobina sérica, cuyos rangos de normalidad y gravedad dependen de la edad y sexo<sup>(40)</sup>. Tomando en cuenta los resultados de los antecedentes del presente estudio, consideramos anemia a la hemoglobina sérica <12g/dl.

- **Sobrevida global:** Período a partir de la fecha del diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de defunción o hasta el término del seguimiento. Este sirve para determinar si el tratamiento de una enfermedad es eficaz<sup>(41)</sup>.
- **Estadío clínico:** Etapa de la extensión de un cáncer. Actualmente, el sistema de clasificación para el linfoma no Hodgkin es definido por la clasificación de Lugano, la cual se basa en el antiguo sistema Ann Arbor<sup>(42)</sup>.
- **Estado funcional:** Estado funcional del paciente definido por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Mide cómo la enfermedad afecta las habilidades de la vida diaria del paciente oncológico, en términos de su capacidad para cuidarse a sí mismo, la actividad diaria que realiza y la capacidad física (caminar, trabajar, etc.)<sup>(43)</sup>.

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

Hipótesis general:

La anemia se asocia a la sobrevida global en los pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período de enero 2010 a diciembre 2012.

Hipótesis específicas:

H1 Existe asociación significativa entre el sexo y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.

H2 Existe asociación significativa entre la edad y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.

H3 Existe asociación significativa entre el estado funcional ECOG y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.

H4 Existe asociación significativa entre el nivel de DHL y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.

H5 Existe asociación significativa entre el estadio clínico y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.

H6 Existe asociación significativa entre el compromiso extranodal, y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.

H7 Existe asociación significativa entre el puntaje IPI y la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.

### **3.2. VARIABLES DE INVESTIGACIÓN**

Variable independiente:

- Anemia

Variables intervinientes:

- Sexo
- Edad
- Estadio clínico
- Nivel de DHL
- Estado funcional ECOG
- Compromiso extranodal
- Puntaje IPI

Variable dependiente:

- Sobrevida global

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

El diseño de investigación del presente estudio es de tipo observacional, porque se permitió observar y hacer el registro de las variables sin realizar ninguna intervención; analítico, porque se evaluó la relación entre la variable independiente (anemia) y la variable dependiente (sobrevida global); longitudinal, porque los pacientes tuvieron un seguimiento en un período de tiempo prolongado; y retrospectivo, porque los datos obtenidos fueron de hechos ya ocurridos.

El tiempo de seguimiento fue de siete años, en pacientes diagnosticados durante los años 2010, 2011 y 2012. El inicio del seguimiento ocurrió al momento del diagnóstico de la enfermedad (LCBGD) y finalizó en el año 2017, año en el que se realizó el último control a dichos pacientes o hasta su fallecimiento.

### **4.2 POBLACIÓN Y UNIDAD DE ANÁLISIS**

#### **4.2.1 Población:**

La población estudiada fueron los pacientes con nuevo diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso diagnosticados entre enero 2010 y diciembre 2012 en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, que fueron incluidos en la base de datos secundaria. No se realizó muestreo, por ser una población pequeña.

#### **4.2.2 Unidad de análisis:**

Paciente con diagnóstico definitivo de linfoma de células B grandes difuso por primera vez atendido en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo enero 2010 - diciembre 2012, que cumplieron los criterios de selección.

### 4.2.3 Criterios de selección

#### Criterios de Inclusión

- Pacientes diagnosticados por primera vez de LCBGD
- Pacientes con edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico comprobado histológicamente.
- Análisis previo al tratamiento completo, que incluye: biopsia de médula ósea, hemoglobina, DHL, estudio de imágenes (TAC).
- Historia clínica que cuente con información completa y seguimiento.
- Haber recibido tratamiento R-CHOP o variantes de primera línea en la institución.

#### Criterios de Exclusión

- Pacientes que no iniciaron tratamiento, no lo completaron o lo realizaron en otra institución.
- Historias clínicas con información incompleta.
- Asociación con otro cáncer.
- Pacientes con compromiso del SNC.
- Presentar infección activa de hepatitis B, hepatitis C o VIH

### 4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

<b>VARIABLES Independientes</b>	<b>DEFINICIÓN TEÓRICA</b>	<b>NATURALEZA Y ESCALA</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>
<b>Anemia</b>	Disminución de la concentración de Hb en sangre.	Cualitativa nominal, dicotómica.	Hb <12 g/dl, consignado en historia clínica	No = 0 Sí = 1
<b>Dependientes</b>				

<b>Sobrevida global</b>	Tiempo desde que el paciente es diagnosticado hasta su muerte o último control.	Cuantitativa de razón.	Número de meses.	Número de meses desde el diagnóstico hasta la muerte o último control del paciente.
<b>Intervinientes</b>				
<b>Sexo</b>	Género orgánico.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Género señalado en historia clínica.	Femenino = 0 Masculino = 1
<b>Edad</b>	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento.	Cualitativa ordinal, dicotómica.	Años de vida cumplidos hasta el diagnóstico.	≤60 años = 0 >60 años = 1
<b>DHL</b>	Enzima catalizadora. Su aumento indica lesión en varios tejidos.	Cualitativa ordinal, dicotómica.	Valor de DHL en UI/L, consignado en historia clínica.	Normal (240-480 UI/L) = 0 Elevado (>480 UI/L) = 1
<b>Compromiso extranodal</b>	Sitios extranodales afectados por la enfermedad.	Cualitativa ordinal, dicotómica.	Número de sitios extranodales comprometidos, según HC.	≤1 = 0 >1 = 1

<b>Estadio clínico</b>	Grado de extensión de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor.	Cualitativa nominal, dicotómica.	Estadio clínico indicado en la historia clínica, según estudio de imágenes.	I – II = 0 III – IV = 1
<b>Estado funcional</b>	Escala de medida de la repercusión funcional del paciente, definido por el ECOG.	Cualitativo nominal, dicotómica.	Estado funcional ECOG indicado en historia clínica.	0 – 1 = 0 2 – 4 = 1
<b>IPI</b>	Modelo pronóstico que permite predecir la probable evolución del LNH.	Cualitativo nominal, dicotómica.	Puntaje de IPI indicado en la historia clínica.	0 – 2 = 0 3 – 5 = 1

#### 4.4. TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica que fue empleada es la revisión y el filtrado de una base de datos secundaria, otorgada por el Dr. Brady Beltrán Garate, previa autorización. Dicha base de datos se recolectó de pacientes con diagnóstico definitivo de linfoma de células B grandes difuso, atendidos por primera vez en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgard Rebagliati Martins, en el período enero 2010 a diciembre 2012.

Se revisó la base de datos y del total de 121 pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso, se excluyeron a los pacientes que por error fueron

incluidos en la base de datos y que no habían sido diagnosticados entre los años 2010 a 2012, quedando 113 pacientes del resto del registro.

Según nuestros objetivos se seleccionó información de relevancia clínico-patológica, que incluye: sexo, edad, nivel de hemoglobina, nivel de lactato deshidrogenasa sérica, número de sitios extraganglionares comprometidos, estadio clínico, estado funcional ECOG, puntaje IPI, fecha de diagnóstico y fecha de muerte o último control.

#### **4.5 PROCESAMIENTO DE DATOS Y ANÁLISIS DE DATOS**

Se utilizó Microsoft Excel para la organización de los datos obtenidos y creación de la matriz de datos. Esta fue llevada al programa SPSS versión de software 22, mediante el cual se realizó un análisis secundario de la base de datos a fin de obtener las estadísticas descriptivas.

Para el análisis de la supervivencia global, que se definió como el tiempo desde el diagnóstico del LCBGD hasta la fecha de muerte o último seguimiento, se utilizó el método de Kaplan-Meier con la finalidad de obtener las curvas de supervivencia. Además, se usó la prueba log-Rank para la comparación de las curvas en función a la exposición o no exposición al factor de riesgo.

Mediante el modelo de regresión de Cox se evaluó las asociaciones entre la supervivencia global y las variables pronósticas. El análisis multivariado se llevó a cabo mediante el modelo de regresión de Cox e incluyó a las variables significativamente asociadas a mayor mortalidad del análisis bivariado, con el fin de identificar los factores pronósticos independientes de la supervivencia global. Las variables que alcanzaron una asociación estadísticamente significativa son las que obtuvieron un valor de  $p < 0.05$ .

#### **4.6 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN**

El presente estudio cuenta con la autorización del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Asimismo,

el propietario intelectual de la base de datos, Dr. Brady Beltrán Garate, autorizó su utilización.

Por ser este un estudio retrospectivo, no hubo participación directa de los pacientes, por tanto, no afectó su integridad física ni psicológica. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y se ajustó a las normas de buena práctica clínica, por lo que se conservó el anonimato de los participantes y los datos recolectados se mantuvieron en estricta confidencialidad durante la realización del estudio y posterior a su publicación.

#### **4.7 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

- Estudio de diseño observacional retrospectivo.
- Se analizó los datos de un pequeño número de pacientes.
- No se investigó la relación entre la anemia y la sobrevida libre de progresión, debido a la información incompleta.
- Limitaciones de un análisis secundario de una base de datos ya existente: la selección de la población, el proceso de recolección, los datos recolectados y la generación de la base de datos responden a la investigación primaria.

## **CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1 RESULTADOS**

El total de pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso incluidos en la base de datos obtenida de pacientes registrados en el período de 2010 a 2012 en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins fue de 121 pacientes. El número de pacientes excluidos de la base de datos fueron 8, debido a que dichos pacientes no fueron diagnosticados entre los años 2010 y 2012. Por lo tanto, quedaron 113 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y fueron incorporados al análisis secundario.

#### **CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

En la tabla N°1 se observa el análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas incluidas en la investigación según la presencia de anemia. Se registraron 59 pacientes con hemoglobina menor de 12 g/dl, siendo el 52.2% del total de pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso.

Del total de pacientes, se encontró que un 54.9% eran de sexo femenino, grupo que prevaleció en los pacientes con anemia, con una representación del 59.3%. Por otra parte, en el grupo de pacientes no anémicos había pacientes de sexo femenino y masculino en igual proporción.

Con respecto a la edad al momento del diagnóstico, la edad mínima registrada fue 24 años y la máxima fue 90 años. Se observa que el 67.3% de los pacientes pertenece al grupo de mayores de 60 años. Asimismo, al estudiar la edad según la presencia de anemia, el grupo de mayores de 60 años fue prevalente en los pacientes anémicos y no anémicos.

En cuanto al nivel de deshidrogenasa láctica, el 58.4% de los pacientes presentaron un DHL mayor a 480 UI/L. Se observa también que, de los pacientes con anemia, la mayoría (69.5%) tenía un DHL elevado; por el contrario, en los pacientes con un valor de hemoglobina en rango normal fue un poco más frecuente encontrar un nivel de DHL normal (53.7%).

En los pacientes estudiados, en su mayoría, el compromiso fue de ninguno o 1 sitio extranodal, con una representación del 82.3%. Por consiguiente, el grupo con

afectación de 1 o ningún sitio extranodal fue el de mayor proporción en los pacientes con anemia y sin anemia. Sin embargo, también se observa que la proporción de pacientes con afectación de más de 1 sitio extranodal aumenta en los pacientes anémicos (28.8%), comparándolo con los pacientes que no presentan esta patología (5.6%).

Se encontró que más de la mitad de la población estudiada presentaron estadio clínico I o II (60.2%). Sin embargo, el grupo que prevaleció en los pacientes anémicos fue el que presentó estadio clínico avanzado, con un 52.5%. Por el contrario, en los pacientes sin anemia el grupo representativo fue el de estadio I - II (74.1%).

En relación al estado funcional, la mayoría de la población (65.5%) estuvo conformada por pacientes con estado funcional 0 o 1. Sin embargo se puede apreciar una diferencia significativa entre los grupos sin anemia y con anemia; pues en el primero se observa una predominancia de los pacientes con un buen desempeño en la vida diaria (81.5%); mientras que, en los pacientes anémicos, el 49.2% presentaron un estado funcional de dependencia.

Cabe mencionar que al momento del diagnóstico del LCBGD, el 58.4% de los pacientes, según el Índice Pronóstico Internacional, presentaron un linfoma de bajo riesgo (IPI 0-2). Así mismo, esta prevalencia se ve marcada en el grupo de pacientes sin anemia (77.8%); por el contrario, en los pacientes con anemia el 59.3% de pacientes presentaron un IPI de 3-5 puntos, cuyo significado es el de una menor supervivencia global.

Por último, los pacientes presentaron valores de hemoglobina comprendidos entre 6.8 y 16.1 g/dl, una media de hemoglobina de 11.85 g/dl con una desviación estándar de 2 g/dl y una mediana de 11.7 g/dl. Cabe añadir que, en los pacientes anémicos, la media fue 10.3 g/dl; mientras que, en los pacientes sin anemia fue 13.6 g/dl.

**Tabla N°1. Características generales de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso según la presencia de anemia**

VARIABLES	ANEMIA		TOTAL, n (%)	VALOR de P
	No, n (%)	Sí, n (%)		
<b>Total de pacientes</b>	54 (47.8)	59 (52.2)	113	
<b>Sexo</b>				0.320
Femenino	27 (50)	35 (59.3)	62 (54.9)	
Masculino	27 (50)	24 (40.7)	51 (45.1)	
<b>Edad</b>				0.898
≤ 60 años	18 (33.3)	19 (32.2)	37 (32.7)	
> 60 años	36 (66.7)	40 (67.8)	76 (67.3)	
<b>DHL (UI/L)</b>				0.012
≤480	29 (53.7)	18 (30.5)	47 (41.6)	
>480	25 (46.3)	41 (69.5)	66 (58.4)	
<b>Compromiso extranodal</b>				0.001
≤1	51 (94.4)	42 (71.2)	93 (82.3)	
>1	3 (5.6)	17 (28.8)	20 (17.7)	
<b>Estadio clínico</b>				0.004
I-II	40 (74.1)	28 (47.5)	68 (60.2)	
III-IV	14 (25.9)	31 (52.5)	45 (39.8)	
<b>Estado funcional</b>				<0.001
0-1	44 (81.5)	30 (50.8)	74 (65.5)	
2-4	10 (18.5)	29 (49.2)	39 (34.5)	
<b>IPI</b>				<0.001
Bajo riesgo (0-2)	42 (77.8)	24 (40.7)	66 (58.4)	
Alto riesgo (3-5)	12 (22.2)	35 (59.3)	47 (41.6)	
<b>Hemoglobina</b>			11.7 (6.8-16.1)**	
	13.6 (1.03)*	10.3 (1.29)*	11.9 (2.005)*	

\*media (DS) \*\*mediana(min-max)

En síntesis, se encontró que la presencia de anemia en los pacientes con LCBGD se asocia significativamente con el nivel de DHL elevado (69.5% vs 46.3%;  $p = 0.012$ ), compromiso extranodal más de 1 (28.8% vs 5.6%;  $p = 0.001$ ), estadio clínico avanzado de III/IV (52.5% vs 25.9%;  $p = 0.004$ ), estado funcional ECOG  $\geq 2$  (49.2% vs 18.5%,  $p < 0.001$ ) y un IPI de riesgo alto/intermedio-alto (59.3% vs 22.2%;  $p < 0.001$ ), comparándolo con los pacientes que presentaron un valor de hemoglobina normal. No hubo asociación significativa entre la presencia de anemia y la edad mayor a 60 años y el sexo masculino.

## ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA: CURVAS DE KAPLAN-MEIER Y LOG-RANK

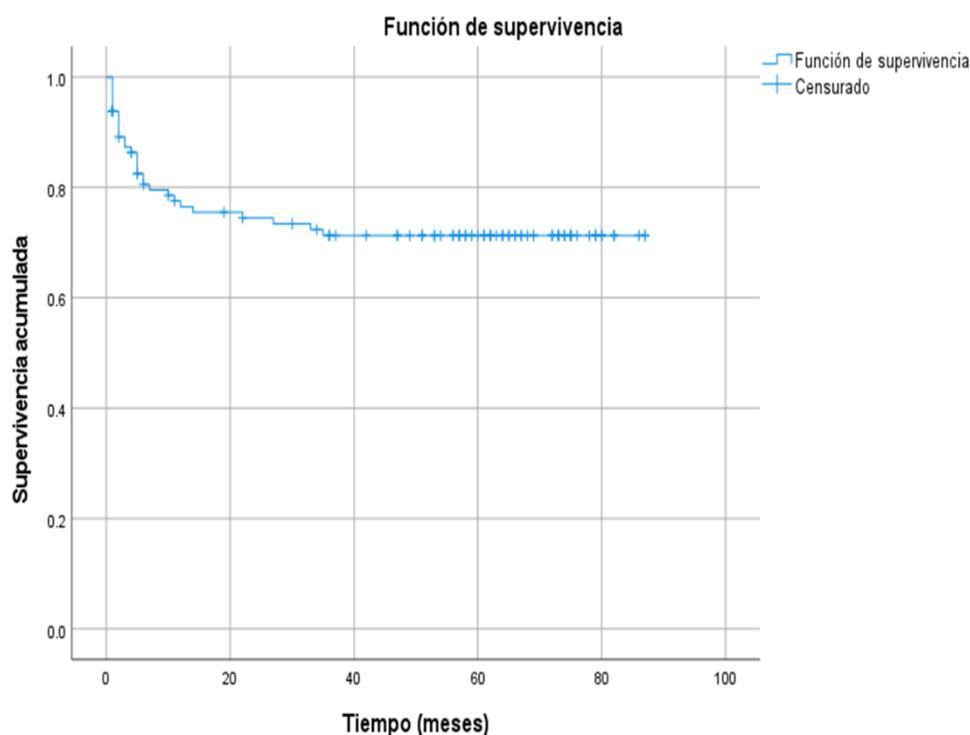
Luego de realizar el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier se obtuvo que, de los 113 sujetos analizados, 30 fallecieron y 83 siguieron vivos desde su diagnóstico hasta su último control (73.5%). Siendo el último control a los 87 meses.

En la tabla N°2 se muestra que la media de tiempo de supervivencia de los pacientes fue 64.4 meses, y que al año de seguimiento el porcentaje de pacientes vivos disminuyó drásticamente a un 77% y a los 5 años la reducción fue menor, pues disminuyó 6 puntos porcentuales más.

**Tabla N°2. Estimación y análisis de supervivencia global en pacientes con LCBGD del HNERM diagnosticados durante el período 2010-2012**

	Media de supervivencia	DE	IC 95%	% supervivencia	
				1 año	5 años
SG	64.4	3.5	57.4 - 71.3	77%	71%

La evolución de la supervivencia en el tiempo de los pacientes con linfoma de células B grandes difuso diagnosticados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período de 2010 – 2012 se expresa en la siguiente gráfica N°1.



**Gráfico N°1.** Curva de supervivencia global en pacientes con LCBGD del HNERM

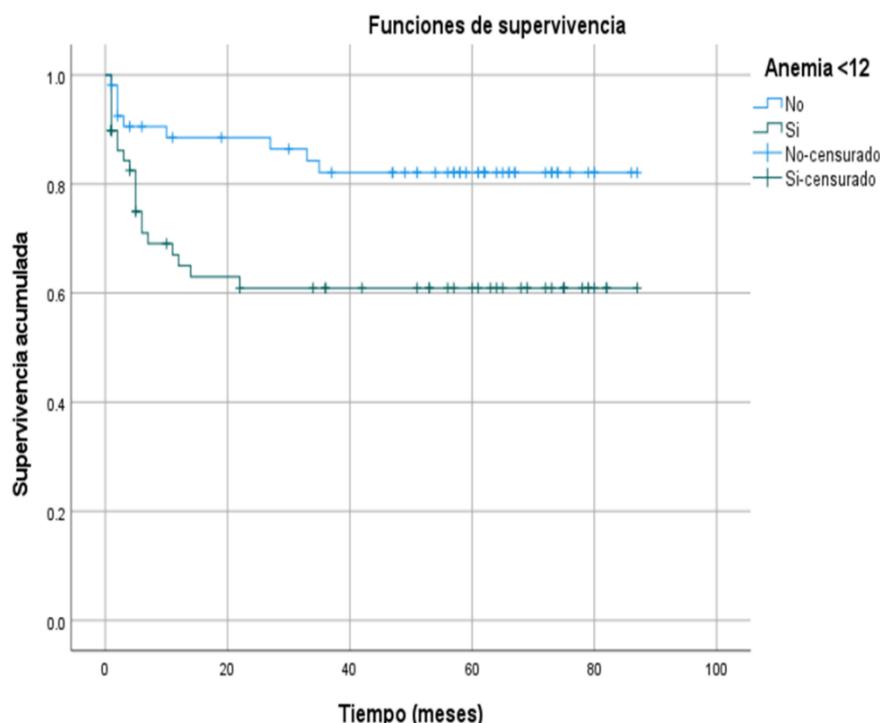
## SUPERVIVENCIA Y ANEMIA

Al analizar la supervivencia de la población según la presencia de anemia, en la tabla N°3 se puede observar que el tiempo de supervivencia es mayor en los sujetos sin anemia que en los pacientes que presentaron anemia al diagnóstico. Además, se muestra que el porcentaje de pacientes que sobrevivieron al año y a los 5 años fue mayor en los pacientes sin anemia, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) y representadas en la gráfica N°2.

**Tabla N°3. Estimación y análisis de supervivencia según presencia de anemia**

Anemia	Media de supervivencia	Total	Número de eventos (%)	% supervivencia		Log rank p
				1 año	5 años	
No	73.9	54	9 (16.7)	88%	82%	0.013
Si	55.3	59	21 (35.6)	67%	61%	

La evolución de la supervivencia a lo largo del período de estudio en los pacientes con LCBGD en función de la presencia de anemia se representa en las siguientes curvas. En función de estas se infiere que en un mismo tiempo en el grupo de pacientes sin anemia hay una mayor proporción de pacientes vivos que en el grupo de pacientes con anemia.



**Gráfico N°2. Curvas de supervivencia según presencia de anemia**

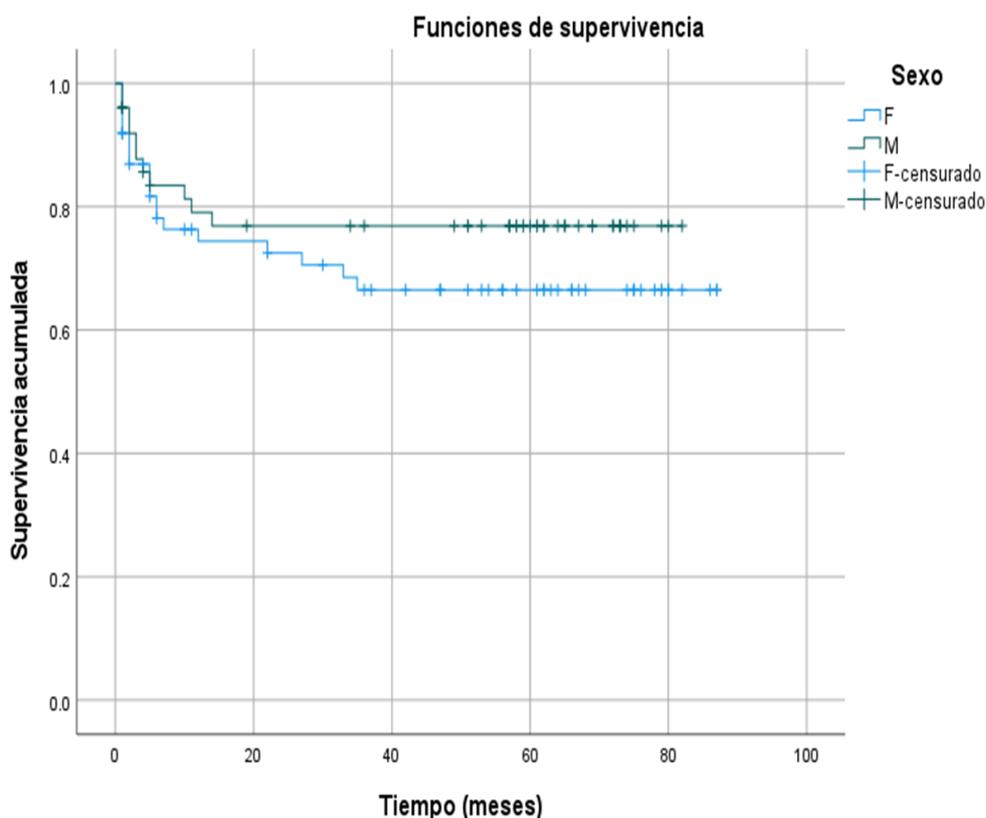
## SUPERVIVENCIA Y SEXO

Al analizar la supervivencia según el sexo, observamos en la tabla N°4 que la media del tiempo de supervivencia difiere en aproximadamente 3 meses entre hombres y mujeres. Presentando un p valor mayor a 0.05 se deduce que el sexo no influye en la supervivencia de los pacientes.

**Tabla N°4. Estimación y análisis de supervivencia según sexo**

Sexo	Media de supervivencia	Total	Número de eventos (%)	% supervivencia		Log rank p
				1 año	5 años	
F	61.2	62	19 (30.6)	76%	66%	0.299
M	64.3	51	11 (21.6)	79%	77%	

La evolución de la supervivencia en la población estudiada en función del sexo, se representa en la siguiente gráfica N°3 y se observa que en el tiempo hay un mayor porcentaje de pacientes hombres vivos, no siendo la diferencia entre las curvas significativa.



**Gráfico N°3. Curvas de supervivencia por sexo**

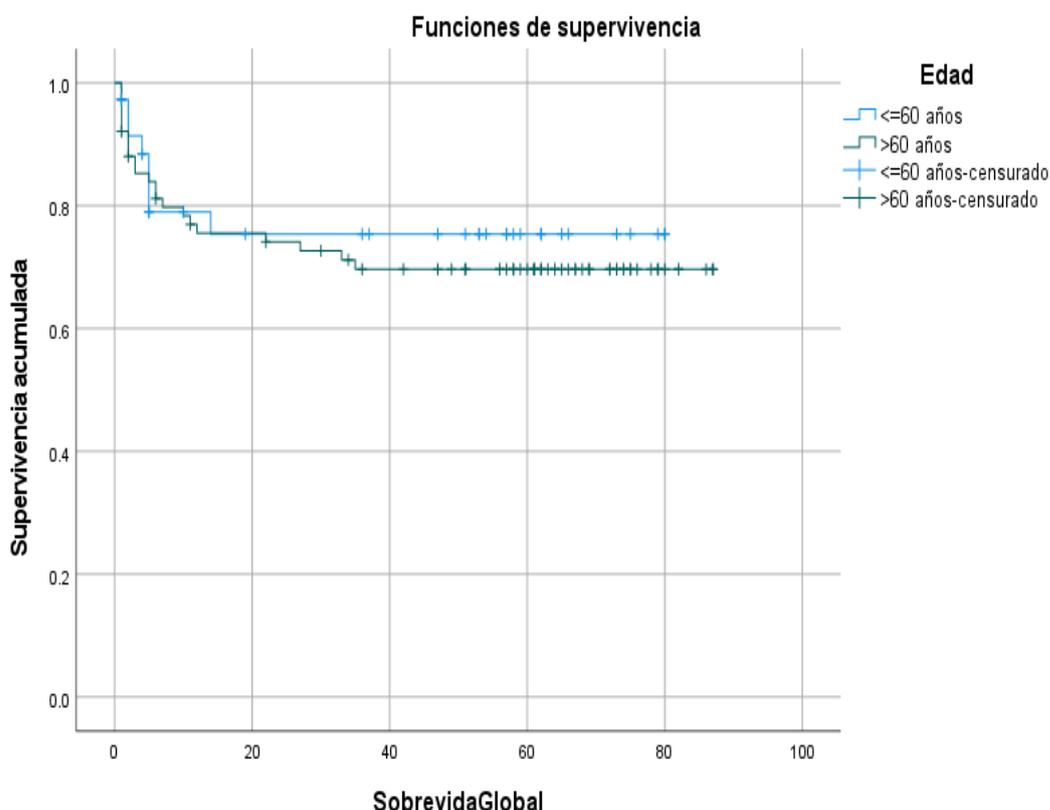
## SUPERVIVENCIA Y EDAD

En el análisis de supervivencia según la edad, se observa en la tabla N°5 que la media de supervivencia fue mayor por 2 meses en los pacientes con más de 60 años que los que tenían menos de 60 años. Sin embargo, al año y 5 años el porcentaje de pacientes que viven es mayor en los menores de 60 años que en los pacientes de edad avanzada, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ( $p = 0.607$ ).

**Tabla N°5. Estimación y análisis de supervivencia según edad**

Edad	Media de supervivencia	Total	Número de eventos (%)	% supervivencia		Log rank p
				1 año	5 años	
≤60	61.5	37	8 (21.6)	79%	75%	0.607
>60	63.4	76	22 (28.9)	77%	70%	

La evolución de la supervivencia en función de los dos grupos etarios en los pacientes con LCBGD, se representa en la siguiente gráfica N°4.



**Gráfico N°4. Curvas de supervivencia por edad**

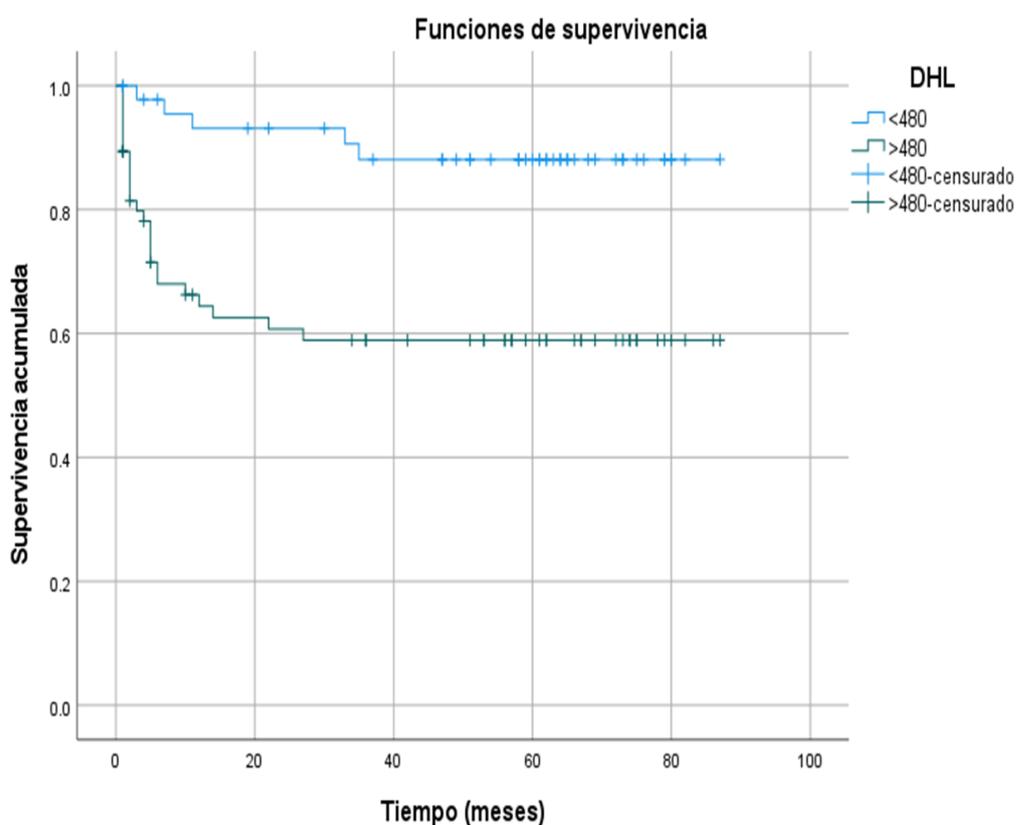
## SUPERVIVENCIA Y DHL

Al analizar la supervivencia de la población según el nivel de deshidrogenasa láctica observamos en la tabla N°6 que el tiempo de supervivencia fue mayor en los pacientes con un nivel de DHL normal que en aquellos con DHL > 480 UI/L. Siendo este último grupo el que obtuvo una menor supervivencia al año y a los 5 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

**Tabla N°6. Estimación y análisis de supervivencia según nivel de DHL**

Nivel de DHL	Media de supervivencia	Total	Número de eventos (%)	% supervivencia		Log rank p
				1 año	5 años	
≤480	78.8	47	5 (10.6)	93%	88%	<0.001
>480	53.7	66	25 (37.9)	66%	59%	

En la gráfica N°5 se comparan las curvas de supervivencia según el nivel de DHL y se demuestra que en un periodo de tiempo determinado la supervivencia de pacientes es mayor en el grupo con un valor DHL normal al diagnóstico, que en el que tuvieron DHL elevado.



**Gráfico N°5. Curvas de supervivencia por nivel de DHL**

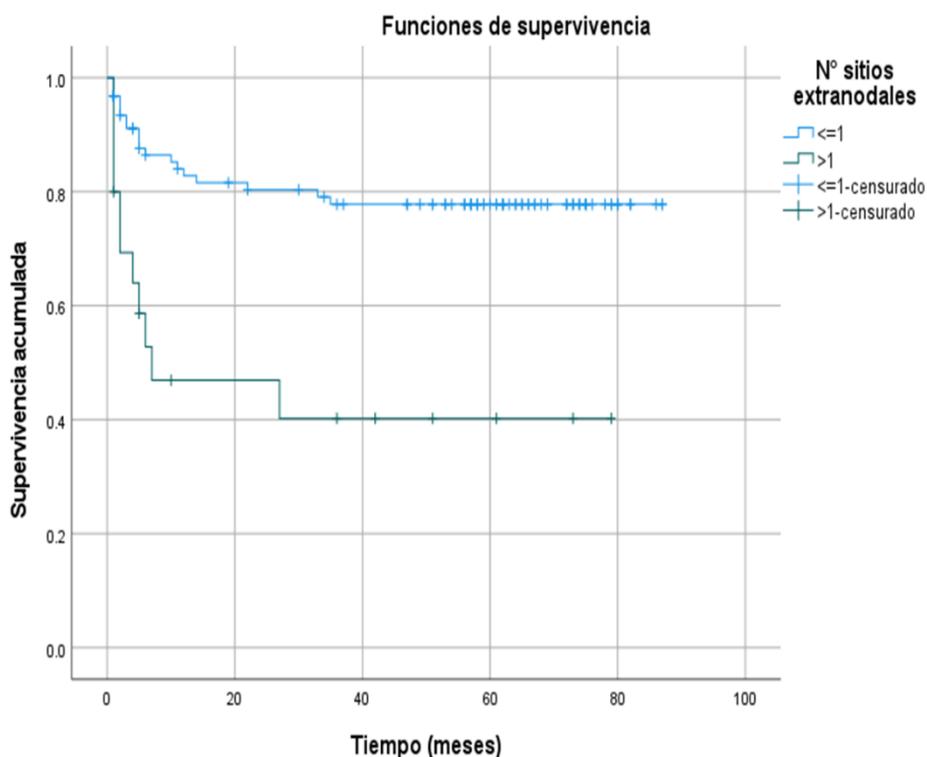
## SUPERVIVENCIA Y COMPROMISO EXTRANODAL

La tabla N°7 muestra que la media de supervivencia de los pacientes con más de un sitio extranodal comprometido es aproximadamente la mitad de la supervivencia que presentan los pacientes con uno o menos sitios comprometidos. Además, el porcentaje de pacientes que sobreviven al año y 5 años es mayor en este último grupo, por aproximadamente 40%. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa se puede inferir que el número de lugares extranodales comprometidos influye en el tiempo de sobrevida de los pacientes.

**Tabla N°7. Estimación y análisis de supervivencia según compromiso extranodal**

Compromiso extranodal	Media de supervivencia	Total	Número de eventos (%)	% supervivencia		Log rank p
				1 año	5 años	
≤1	69.8	93	19 (20.4)	84%	78%	<0.001
>1	35.2	20	11 (55)	46%	39%	

En la gráfica N°6 se aprecia qué tan diferentes son las curvas de supervivencia según el compromiso extranodal, objetivando así en un mismo tiempo un mayor porcentaje de pacientes vivos en el grupo que presentó ≤ 1 compromiso extranodal que en el que presentó compromiso de más de un sitio.



**Gráfico N°6.** Curvas de supervivencia según el compromiso extranodal

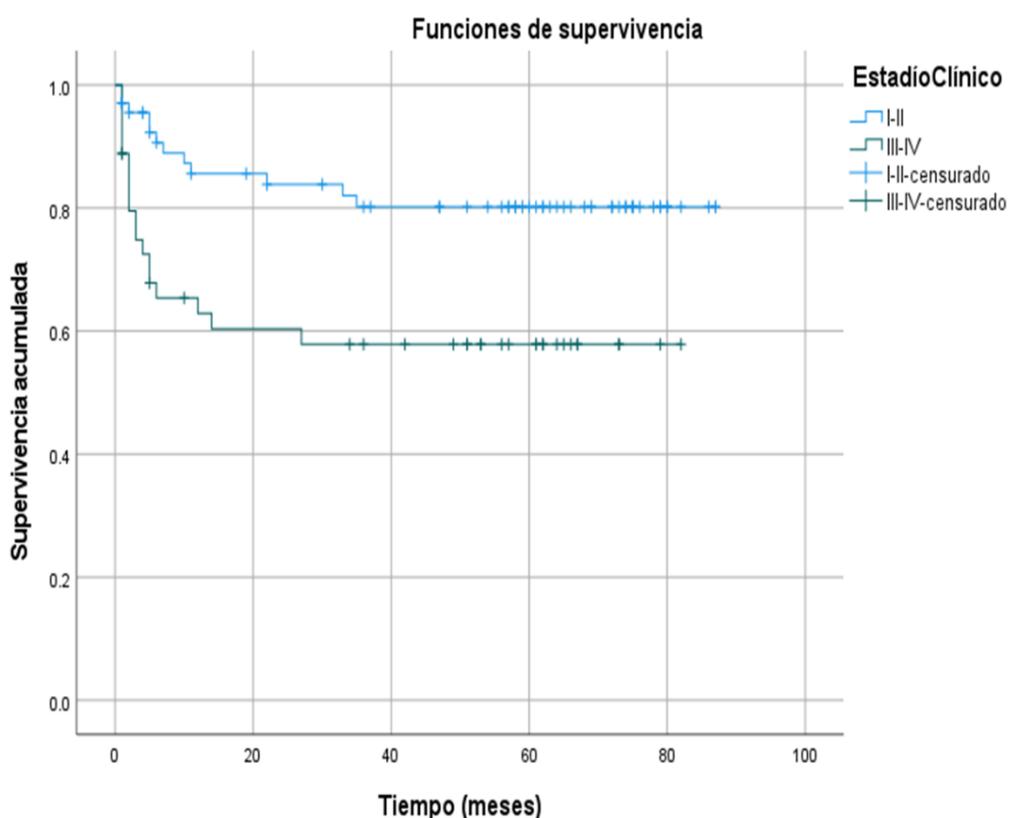
## SUPERVIVENCIA Y ESTADIO CLÍNICO

Atendiendo al estadio clínico se observa en la tabla N°8, que los pacientes con estadios clínicos más avanzados al diagnóstico presentan una menor media de tiempo de supervivencia. Se observa también que en un mismo tiempo (al año y 5 años del diagnóstico) los pacientes con estadio clínico I -II presentan un mayor porcentaje de supervivencia.

**Tabla N°8. Estimación y análisis de supervivencia según estadio clínico**

Estadio clínico	Media de supervivencia	Total	Número de eventos (%)	% supervivencia		Log rank p
				1 año	5 años	
I-II	72.2	68	12 (17.6)	86%	80%	0.005
III-IV	49.7	45	18 (40)	65%	58%	

Las diferencias descritas de evolución de la supervivencia entre los estadios clínicos de la enfermedad se visualizan más claramente en la gráfica N°7. Cuya comparación mediante el log rank test resultó en diferencias no debidas al azar ( $p < 0.05$ ).



**Gráfico N°7. Curvas de supervivencia según estadio clínico**

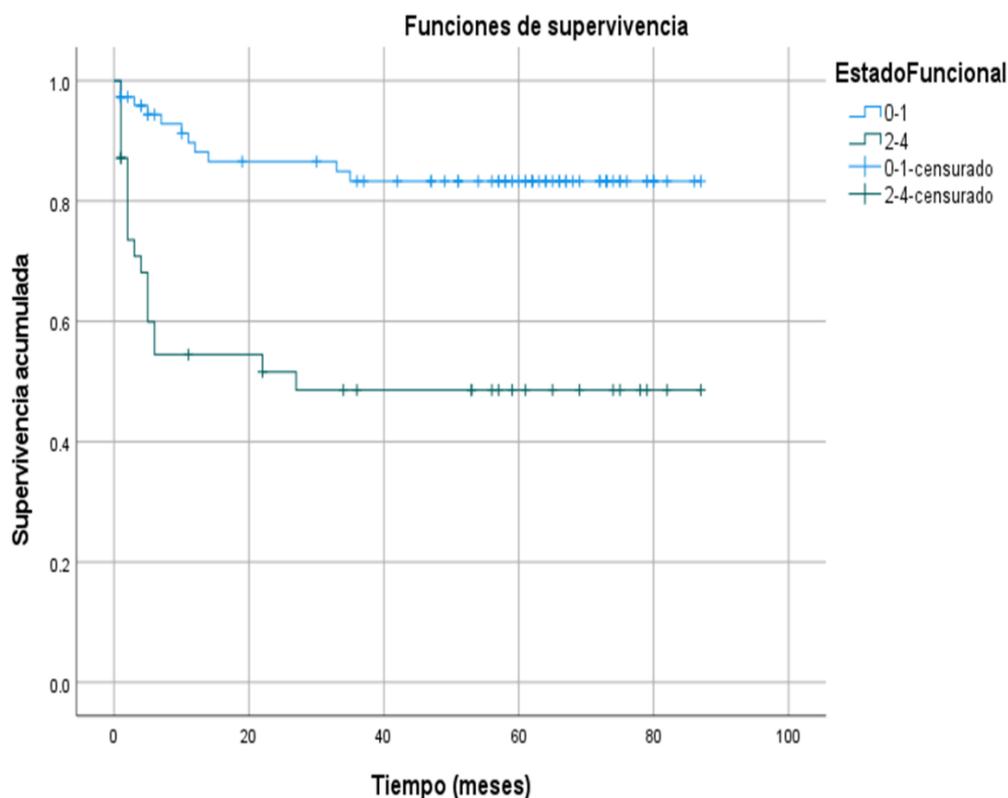
## SUPERVIVENCIA Y ESTADO FUNCIONAL

Los resultados del análisis de supervivencia según el estado funcional se muestran en la tabla N°9 y se observa que la media de tiempo de supervivencia según el estado funcional fue mayor en los pacientes con un estado funcional ECOG 0-1 y que aquellos que presentaron al diagnóstico un estado de gran dependencia en la vida diaria (ECOG 2-4) presentaron menor porcentaje de sobrevivencia al año y 5 años.

**Tabla N°9. Estimación y análisis de supervivencia según estado funcional**

Estado funcional	Media de supervivencia	Total	Número de eventos (%)	% supervivencia		Log rank p
				1 año	5 años	
0-1	74.6	74	11 (14.9)	90%	83%	<0.001
2-4	45.0	39	19 (48.7)	55%	49%	

La evolución de la supervivencia en los pacientes con diagnóstico de LCBGD en función del estado funcional se representa en la siguiente gráfica N°8. Se expone una menor sobrevivencia a través del tiempo de los pacientes que presentan al diagnóstico un puntaje ECOG 2-4. Con una  $p < 0.001$  se concluye que hubo significancia estadística entre las distintas curvas.



**Gráfico N°8. Curvas de supervivencia según estado funcional**

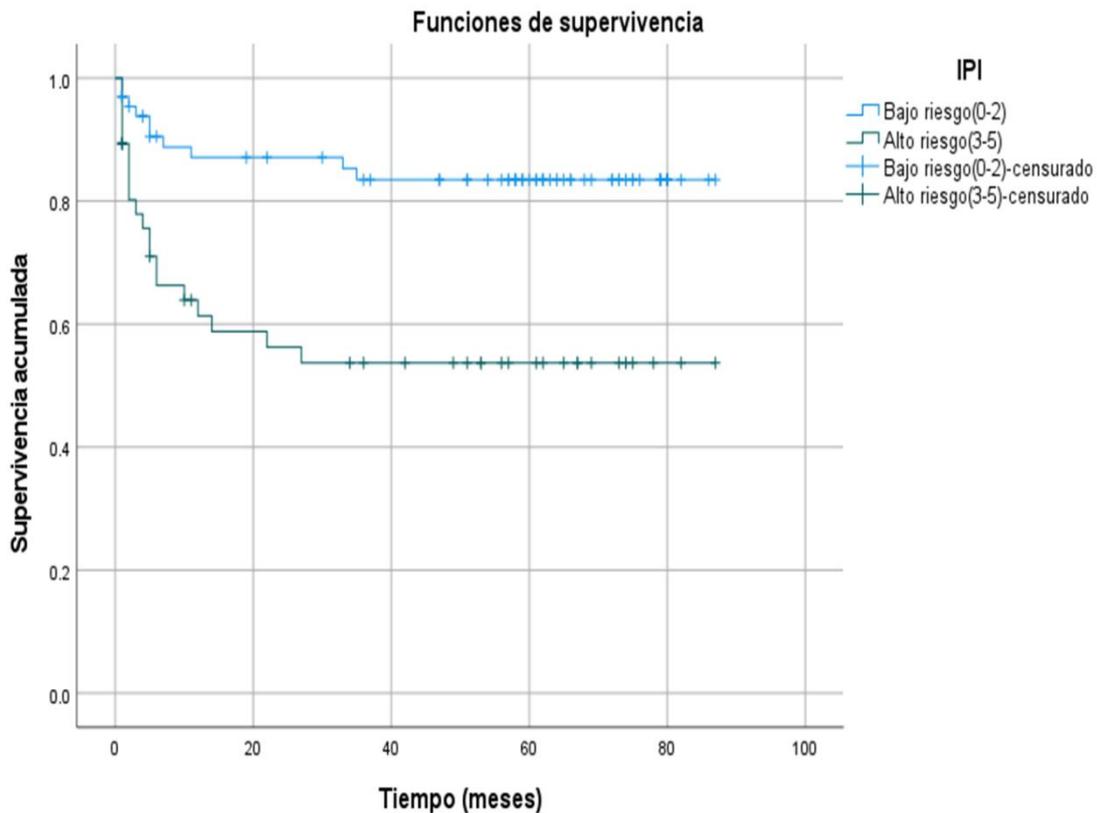
## SUPERVIVENCIA E IPI

Si analizamos la supervivencia de la población según el puntaje de IPI, observamos en la tabla N°10 que la media del tiempo de supervivencia es mayor en los pacientes con linfoma de buen pronóstico (puntaje de IPI 0-2) que aquellos que tuvieron de 3-5 puntos. Además, se muestran las tasas de supervivencia a 1 y 5 años, que son superiores en los pacientes con IPI de 0-2 puntos.

**Tabla N°10. Estimación y análisis de supervivencia según puntaje de IPI**

IPI	Media de supervivencia	Total	Número de eventos (%)	% supervivencia		Log rank p
				1 año	5 años	
0-2	74.4	66	10 (15.2)	87%	84%	<0.001
3-5	49.8	47	20 (42.6)	64%	53%	

En la gráfica N°9 vemos cómo la supervivencia acumulada en el tiempo es superior en los pacientes de bajo riesgo, comparándolo con los pacientes con un puntaje de 3-5. Presentando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre las curvas.



**Gráfico N°9. Curvas de supervivencia según IPI**

## ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO MEDIANTE REGRESIÓN DE COX

En la tabla N°11 se expone el análisis bivariado y multivariado realizado mediante la regresión de COX. Se puede destacar del análisis bivariado, que los pacientes con linfoma de células B grandes difuso del Hospital Rebagliati Martins diagnosticados entre los años 2010 – 2012 y que presentaron un valor de hemoglobina menor a 12 g/dl al diagnóstico, tuvieron 2.5 veces más riesgo de morir en comparación a los pacientes que tuvieron un valor de hemoglobina mayor o igual a 12 g/dl, con un IC al 95% de 1.181 – 5.650, siendo el resultado estadísticamente significativo. Sin embargo, la anemia no se mostró como factor de riesgo independiente para una menor supervivencia, después de ser ajustado a las otras variables de estudio ( $p=0.572$ ,  $HR=1.289$ ).

Así mismo, se observa también en el modelo crudo, que en los pacientes con LCBGD del estudio, los factores que tuvieron una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) a una mayor mortalidad fueron: valor de DHL elevado, más de un compromiso extranodal, estadio clínico avanzado (III o IV), estado funcional alto (2-4) y un IPI de mal pronóstico (3-5 puntos). No obstante, en el análisis multivariado se destaca que solo el valor de DHL elevado y el puntaje ECOG alto conservaron su valor predictivo, considerándose factores pronósticos negativos independientes para la supervivencia de los pacientes con LCBGD.

Así pues, según la tabla se difiere que los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso que presentaron un valor de DHL  $>480$  al diagnóstico tuvieron 3.5 veces más riesgo de fallecimiento que aquellos que presentaron DHL en niveles adecuados. Se obtuvo una asociación estadísticamente significativa, con un HR de 3.523 y un IC al 95% para el HR ajustado de 1.058 – 11.729, indicando que al reproducir el estudio con las mismas condiciones el resultado se encontrará entre este intervalo amplio. Con respecto a la variable estado funcional, el análisis de la población resulta en que aquellos que presentaron un puntaje de ECOG mayor o igual a 2 tuvieron durante todo el estudio un riesgo de muerte que se multiplica por 3.3 comparándolo con los pacientes que presentaron un estado funcional ECOG bueno (0 o 1 punto), con un HR de 3.323 y un IC de 1.239 – 8.911, siendo un resultado estadísticamente significativo.

Por otra parte, con respecto a las otras variables en el análisis multivariado el compromiso extranodal, estadio clínico y el puntaje IPI pierden la significancia estadística que tenían en el análisis crudo. Resultando no siendo factores pronósticos independientes de sobrevida global en los pacientes con LCBGD del estudio. En cuanto a las variables edad y sexo, estas no tuvieron asociación significativa con la sobrevida en el análisis bivariado, por lo que no fueron incluidos en el análisis multivariado.

**Tabla N°11 .Factores asociados a la sobrevida global en los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso del HNERM 2010-2012. Resultados del modelo de regresión logística crudo y ajustado.**

	Modelo crudo		Modelo ajustado	
	p valor	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)
<b>Anemia</b> (Sí / No)	0.017	2.583 (1.181 - 5.650)	0.572	1.289 (0.535 - 3.105)
<b>Sexo</b> (masculino/femenino)	0.308	0.680 (0.323 - 1.428)		
<b>Edad</b> (>60 / ≤60 años)	0.612	1.233 (0.549 - 2.771)		
<b>DHL</b> (>480 / ≤480UI/L)	0.002	4.570 (1.746 - 11.963)	0.040	3.523 (1.058 - 11.729)
<b>Compromiso extranodal</b> (>1 / ≤1)	<0.001	3.801 (1.797 - 8.037)	0.085	2.281 (0.891 - 5.839)
<b>Estadio clínico</b> (III-IV / I-II)	0.008	2.682 (1.291 - 5.574)	0.509	1.458 (0.476 - 4.468)
<b>Estado funcional</b> (2-4 / 0-1)	<0.001	4.285 (2.033 - 9.033)	0.017	3.323 (1.239 - 8.911)
<b>IPI</b> (3-5 / 0-2)	0.001	3.464 (1.618 - 7.416)	0.272	0.443 (0.104 - 1.894)

## 5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Desde hace años se está en la búsqueda de nuevos factores que agreguen valor a los actuales índices pronósticos, ya que estos han presentado debilidades en la discriminación de los grupos de riesgo, especialmente en los pacientes con LCBGD de pobre pronóstico<sup>(13)</sup>. Así pues, se han desarrollado técnicas para identificar factores de mal pronóstico, tales como análisis de mutaciones, pruebas moleculares para identificar la sobreexpresión de proteínas Bcl2 y myc, estudios inmunohistoquímicos basados en la expresión de CD10, Bcl6 y MUM1 y evaluación

molecular y morfológica del compromiso de la médula ósea; sin embargo, estas pruebas se caracterizan por ser complejas y de alto costo<sup>(8,33)</sup>.

Los índices pronósticos actualmente utilizados (IPI, R-IPI, NCCN-IPI) se basan en 5 variables clínicas, como lo son la edad, estadio clínico, nivel de deshidrogenasa láctica, compromiso extraganglionar y estado funcional ECOG<sup>(13)</sup>. A diferencia de los nuevos factores de mal pronóstico ya mencionados, la hemoglobina es un parámetro de laboratorio de fácil medición, económico y accesible en la práctica clínica. Con todo y lo anterior, la anemia es una patología que frecuentemente se encuentra en procesos linfoproliferativos y diversos estudios la han señalado como marcador de pobre sobrevida, por lo que ha sido introducido en índices pronósticos para patologías como el linfoma folicular<sup>(16)</sup>, linfoma de Hodgkin<sup>(39)</sup>, mieloma múltiple<sup>(19)</sup> y leucemia mielomonocítica crónica<sup>(18)</sup>. Por otro lado, Moullet et al. (1998)<sup>(14)</sup> probó que la anemia es también un factor de mal pronóstico en los pacientes con linfoma no Hodgkin, resultando en una corta sobrevida libre de progresión y sobrevida global y una pobre calidad de vida. Además, demostró que la introducción de la hemoglobina en el IPI aumentó el valor pronóstico de este índice para la sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

Cabe agregar que en los últimos años estudios han reportado asociación significativa entre la anemia y la sobrevida global en pacientes con LCBGD<sup>(21,22,24-28)</sup>; sin embargo, en nuestro país aún no hay estudios que corroboren estos resultados. Así pues, se realizó este estudio con el propósito de determinar el valor pronóstico de la anemia en los pacientes con linfoma de células B grandes difuso del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima-Perú. En nuestro estudio se analizó a 113 pacientes con LCBGD, de los cuales el 52% presentó anemia. Igual porcentaje dio una cohorte del trabajo de Troppan et al. (2015)<sup>(28)</sup>, el cual reportó una prevalencia de 51.8% de anemia previa al tratamiento; por otro lado, en su segunda cohorte la anemia se encontró en el 38% de los pacientes. Similares resultados dieron otros estudios, lo cuales encontraron la frecuencia de anemia entre el 40 – 64% de los pacientes con linfoma de células B grandes difuso<sup>(15,21,25,29)</sup>. Incluso, Tisi et al. (2014)<sup>(29)</sup> encontró en su estudio una mediana de hemoglobina de 11.5 g/dl (rango 7.3 – 15 g/dl), solo 0.2 g/dl menor que lo encontrado en nuestro trabajo. Este hallazgo frecuente del nivel de hemoglobina por debajo del límite

inferior normal en los pacientes con LCBGD se puede encontrar en diversos trabajos, y puede ser explicado por su origen multifactorial<sup>(15,29)</sup>.

Con respecto a la frecuencia de los factores pronósticos de nuestro estudio, los resultados fueron similares a los encontrados en otros trabajos, en donde la mayoría de pacientes presentaron un nivel de DHL elevado (67 – 73%)<sup>(25,44)</sup>, compromiso de 1 o ningún sitio extranodal (71 - 73%)<sup>(7,25,44)</sup> y un estado funcional ECOG de grado 0 o 1 (51 – 89%)<sup>(7,11,25)</sup>. Muy por el contrario, mientras que en nuestro estudio hubo una mayor frecuencia de mujeres y de pacientes mayores de 60 años, en los grandes estudios de cohorte con los que se realizaron los índices pronósticos más utilizados (IPI y NCCN-IPI), aproximadamente el 60% de la población eran de sexo masculino<sup>(9,11)</sup> y la frecuencia del grupo de pacientes mayores de 60 años fue variable, pues representaron el 46% en la cohorte de entrenamiento y el 60% en la de validación del estudio de Zhou et al. (2014)<sup>(11)</sup>. De igual manera, en el caso del estadio clínico, estudios previos de grandes poblaciones señalan que al diagnóstico del LCBGD es más frecuente encontrar a los pacientes con estadio clínico avanzado (55 - 66%)<sup>(9,11,25,44)</sup>, no siendo este el resultado de nuestro trabajo, pues solo el 39.8% de los pacientes tenían estadio III o IV. A pesar de estos resultados, aproximadamente la mitad de los pacientes anémicos presentaron etapas avanzadas de la enfermedad, lo que nos da a suponer que el compromiso de la médula ósea no es el único factor causal de la anemia. Esto está en relación a lo que señala la literatura, pues reportes previos indican que la afectación de la MO no tiene impacto en la presencia de anemia<sup>(14,29)</sup>.

En consideración a la asociación entre la presencia de anemia y las variables de estudio, esto es el sexo y los factores del Índice Pronóstico Internacional; en nuestro estudio y en el realizado por Hong et al. (2014)<sup>(7)</sup> no se ha visto que el sexo tenga asociación significativa con la anemia. Cabe señalar, que nuestros resultados mostraron que la edad tampoco se correlaciona con la incidencia de anemia. Estos resultados son apoyados por el estudio de cohortes de Troppan et al. (2015)<sup>(28)</sup>, en donde el nivel de hemoglobina no se asoció al sexo ni a la edad del paciente con LCBGD. Lo dicho previamente contradice a la literatura, pues es conocido que la anemia se hace más frecuente en ancianos y se explica por diversas causas, tales como las carenciales y las asociadas a procesos inflamatorios por trastornos crónicos<sup>(48)</sup>. Por otra parte, la anemia sí tuvo asociación significativa con los otros

factores incluidos en el IPI, como el nivel de DHL elevado, más de un compromiso extranodal, estadio clínico avanzado de III/IV y estado funcional ECOG  $\geq 2$ . Estos resultados están en concordancia con los obtenidos en estudios previos en donde la anemia fue más común en los pacientes que presentaban factores pronósticos adversos del IPI y un puntaje IPI de mal pronóstico<sup>(7,21,39)</sup>.

Lo dicho hasta aquí supone que la relación entre la anemia y el nivel elevado de deshidrogenasa láctica sérica se podría explicar porque este último refleja un alto recambio celular y crecimiento tumoral y posiblemente diseminación de la enfermedad, lo cual sería factor causal de anemia por inflamación o por infiltración a médula ósea; además, el aumento del DHL nos podría estar indicando la presencia de anemia hemolítica<sup>(15,45,46)</sup>. De igual forma se explica la anemia en los pacientes con más de un compromiso extraganglionar, pues se ha visto que tienen mayor propensión de extensión de la enfermedad, siendo además el sitio de mayor importancia pronóstica la médula ósea<sup>(46)</sup>. Así mismo ocurre con los estadios clínicos avanzados III o IV, que nos indica que la enfermedad se ha diseminado<sup>(42)</sup>. En el caso del estado funcional ECOG  $\geq 2$  y su correlación con la anemia puede ser explicada porque dichos pacientes requieren asistencia para su alimentación, la cual no siempre es adecuada, siendo esto un posible factor causal de anemia ferropénica o por deficiencia de vitamina B12<sup>(15,47)</sup>. También se ha visto que el estado funcional se relaciona a la carga tumoral y otras enfermedades concomitantes produciendo anemia por diversas causas<sup>(46,47)</sup>. Por último, cabe añadir que la correlación de la anemia con un pobre estado funcional ha sido comprobada en diversos estudios, siendo uno de los más grandes el realizado por la Encuesta Europea de Anemia por Cáncer (ECAS, en inglés) quienes resaltan la importancia del tratamiento de la anemia; pues por su sintomatología y complicaciones empobrece la calidad de vida del paciente<sup>(15,36,37)</sup>.

Asimismo, se encontró que los pacientes con un IPI de riesgo alto/intermedio-alto tuvieron una incidencia significativamente mayor de anemia ( $p < 0.001$ ); en otras palabras, los pacientes de nuestro estudio con riesgo de menor supervivencia presentaron con mayor frecuencia un valor de hemoglobina menor a 12g/dl. Esto coincide con lo reportado en estudios previos, los cuales señalan que la anemia se asocia a un puntaje de alto riesgo del IPI o NCCN-IPI<sup>(7,21,28,39)</sup>. Lo dicho anteriormente apoya al planteamiento de nuestra pregunta de investigación cuya

finalidad es determinar si la anemia tiene valor pronóstico en la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células B grandes difuso. En tal sentido, el análisis de nuestro estudio resultó en que la presencia de anemia se asoció significativamente con mayor mortalidad. Sin embargo, su valor pronóstico no superó al de los factores pronósticos ya establecidos en el IPI y no se estableció como factor pronóstico independiente, esto probablemente pueda ser explicado por la relación que se encontró entre la anemia y los factores pronósticos adversos clásicos. En contraste a nuestros resultados, el estudio llevado a cabo por Adams et al. (2015)<sup>(27)</sup> no encontró correlación relevante entre la anemia previa al tratamiento y los factores que componen al NCCN-IPI. A pesar de ello, el estudio mostró asociación significativa entre la anemia y una peor sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

Así pues, el resultado del análisis bivariado de Cox mostró asociación significativa (HR: 2,583, IC: 1,181-5,650,  $p=0.017$ ) entre la anemia y la sobrevida global en los pacientes con LCBGD. Sin embargo, en el análisis multivariado la anemia no se mostró como factor pronóstico independiente de sobrevida. Esto coincide con lo reportado por Adams et al. (2015)<sup>(27)</sup> quien en su estudio retrospectivo de 104 pacientes con diagnóstico de LCBGD hallaron que la anemia, definida con un valor de hemoglobina menor a 8.5 mmol/L en varones y menor a 7.8 mmol/L en mujeres, se asoció significativamente a la sobrevida global (HR=3.1, IC 95%:1.4-6.4,  $p=0.003$ ). No obstante, en el análisis multivariado solo el NCCN-IPI de alto riesgo resultó predictor independiente significativo. Otro estudio cuyos resultados coincidieron con el presente trabajo fue el de Troppan et al. (2015)<sup>(28)</sup>. En este caso, su estudio incluyó a 211 pacientes en la cohorte de entrenamiento y 345 en la cohorte de validación y se usó diferentes puntos de corte para definir la anemia (hemoglobina <13 g/dl en varones y <12g/dl en mujeres). El análisis bivariado resultó en que la anemia se asoció significativamente a la sobrevida global en ambas cohortes; por otro lado, en el análisis ajustado al NCCN-IPI se obtuvo que la anemia fue predictor independiente de sobrevida solo en la cohorte de validación (HR=1.79, IC 95%: 1.18-2.73,  $p=0.006$ ). Aunque no se explica la razón de los diferentes resultados entre las cohortes, se concluyó que la introducción de la anemia como otro factor pronóstico en el IPI y NCCN-IPI mejoró su precisión pronóstica.

Al respecto conviene decir, que ambos estudios descritos anteriormente se caracterizan por usar puntos de corte de hemoglobina superiores a los usados en otros estudios en los que sí se encontró a la anemia como factor pronóstico independiente, tales como el realizado por Hong et al. (2014)<sup>(7)</sup> en una población de 157 pacientes, que nos demuestra que el valor de hemoglobina por debajo del límite inferior normal (13.0 g/dl en hombres y 12 g/dl en mujeres) hasta 10 g/dl no se asoció significativamente a una menor sobrevida libre de enfermedad; en cambio, sí hubo asociación significativa cuando la anemia se definió como Hb <10g/dl. En tal sentido, los resultados del análisis de 185 pacientes con LCBGD de Matsumoto et al. (2018)<sup>(25)</sup> coincidieron con lo descrito previamente. Se da a conocer que los pacientes con Hb < 10 g/dl tuvieron menor sobrevida libre de progresión comparado con los pacientes con Hb <13.8 g/dl en hombres y <11.3 g/dl en mujeres hasta 10 g/dl (p<0.0029). Además, la Hb< 10 g/dl resultó siendo factor pronóstico independiente. Lo dicho hasta aquí no quiere decir que el valor de hemoglobina menor a 12 g/dl no tenga ningún impacto en la sobrevida de los pacientes con LCBGD, pues no es seguro que no se hubiera encontrado asociación significativa entre la hemoglobina menor a 12 g/dl y la sobrevida, si es que las poblaciones estudiadas hubieran sido más grandes. Así pues, en el estudio de cohortes de Clausen et al. (2019)<sup>(21)</sup>, en el que se analizó a más de 3000 pacientes, se obtuvo que los pacientes con hemoglobina menor a la media, menor al límite normal y menor al nivel de transfusión se relacionaron a una menor SG comparado con el grupo con Hb mayor a la media.

A pesar de lo expuesto, son varios los estudios que afirman que la anemia, con diferentes definiciones, es factor pronóstico independiente y que su introducción al índice pronóstico mejora la discriminación de los pacientes según su probabilidad de supervivencia a largo plazo; se puede incluir aquí los trabajos realizados por Troppan et al. (2015)<sup>(28)</sup> y Moullet et al. (1998)<sup>(14)</sup>. Existen también otros trabajos que han creado nuevos índices pronósticos en los que el valor de la hemoglobina ha sido incluido; por ejemplo, Shimono et al. (2019)<sup>(22)</sup> que realizó un nuevo índice pronóstico combinando el valor de hemoglobina (punto de corte <10 g/dl), plaquetas y el índice linfocito/monocito. Nakayama et al. (2019)<sup>(23)</sup> elaboró el índice hemoglobina-plaquetas, asignando 1 punto al valor de Hb<12 g/dl y otro punto a las plaquetas <135x10<sup>9</sup>/L y resultó que pacientes con 2 puntos tuvieron

significativamente menor SG a los 3 años. En otro estudio, Candelaria et al. (2018)<sup>(24)</sup> realizó un puntaje pronóstico para mayores de 65 años, en el que incluyó al ECOG >2, nivel elevado de beta 2 microglobulina, enfermedad bulky y Hb <10 g/dl, los cuales fueron factores pronósticos independientes para la SG. Todo esto parece confirmar que hay una relación entre la hemoglobina y la sobrevida en los pacientes con linfoma de células B grandes difuso, la cual puede ser explicada por el origen multifactorial de la anemia. Así pues, existen múltiples mecanismos en el paciente con LCBGD que pueden originar anemia, como el aumento de la producción de citoquinas inflamatorias, infiltración de la médula ósea, deficiencia de hierro o vitamina B12 o por hemólisis autoinmune<sup>(15)</sup>.

Por otro lado, también se analizó la relación del sexo, los componentes del IPI y al puntaje de IPI con la sobrevida global de los pacientes de nuestro estudio. En consecuencia, se demostró que la mayoría de los factores pronósticos negativos que se incluyen en el IPI, es decir el estadio clínico III/IV, nivel elevado de DHL, puntaje ECOG 2-4 y compromiso extranodal >1, se asociaron significativamente con una mayor mortalidad. Con respecto a las variables edad y sexo, así como fueron las únicas variables en nuestro estudio que no se asociaron a la anemia, tampoco se asociaron significativamente a la sobrevida de los pacientes con LCBGD. El hecho de que el sexo no influyera en el pronóstico de los pacientes está en concordancia con lo descrito en uno de los proyectos más grandes para la realización del Índice Pronóstico<sup>(9)</sup>. Posteriormente, es en el análisis multivariado que el IPI y la mayoría de las variables que lo componen no resultan siendo predictores independientes de sobrevida, con excepción del nivel elevado de DHL y pobre estado funcional. Algo similar ocurre en el estudio de Candelaria et al. (2018)<sup>(24)</sup>, pues de las variables que componen el IPI solo el ECOG >2 se asoció a un pobre pronóstico; ni si quiera el puntaje IPI se correlacionó a la SG, lo cual coincide con nuestros resultados. Igualmente, Hong et al. (2014)<sup>(7)</sup> reportó que de los factores del IPI, solo el ECOG ≥2 resultó significativo en el análisis multivariado. Teniendo en cuenta que estas variables de estudio están establecidas como factores pronósticos independientes y que forman parte del del Índice Pronóstico Internacional (IPI)<sup>(9)</sup> y del índice Pronóstico de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN-IPI)<sup>(11)</sup> se esperaba un resultado similar a estos dos últimos trabajos. Sin embargo, ya que los mencionados fueron grandes estudios multicéntricos de miles

de personas, es posible que nuestros resultados se hayan debido al pequeño tamaño de la población de estudio.

Según lo expuesto, la principal limitación que se encontró es el escaso número de pacientes participantes en el análisis de supervivencia global. Esto pudo haber impedido que se encontraran resultados significativos al analizar la asociación de los factores pronósticos con la supervivencia global. En segundo lugar, el hecho de que el estudio se haya limitado a un solo centro de salud en un determinado sitio geográfico, también impide que los resultados se generalicen a toda la población con linfoma de células B grandes difuso. Otra limitación es que el estudio se realizó de manera retrospectiva y en particular se analizó una base de datos ya existente; por lo que está sujeto a errores en la recolección de datos y su registro a la base de datos, lo cual llevó a descartar a algunos pacientes del estudio.

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1. CONCLUSIONES**

- La anemia al diagnóstico está significativamente asociada con una menor supervivencia a largo plazo en los pacientes con LCBGD; sin embargo, no ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de sobrevida.
- El sexo no presentó asociación significativa con la sobrevida global en los pacientes con LCBGD.
- La edad no presentó asociación significativa con la sobrevida global en los pacientes con LCBGD.
- El nivel elevado de DHL se asocia significativamente a mayor mortalidad y es un factor pronóstico independiente de sobrevida en los pacientes con LCBGD.
- El compromiso de más de un sitio extranodal se asocia significativamente a mayor mortalidad; sin embargo, no se muestra como factor pronóstico independiente de sobrevida en los pacientes con LCBGD.
- El estadio clínico avanzado se asocia significativamente a mayor mortalidad; sin embargo, no se muestra como factor pronóstico independiente de sobrevida en los pacientes con LCBGD.
- El pobre estado funcional se asocia significativamente a mayor mortalidad y es un factor pronóstico independiente de sobrevida en los pacientes con LCBGD.
- El puntaje IPI de alto riesgo se asocia significativamente a mayor mortalidad; sin embargo, no se muestra como factor pronóstico independiente de sobrevida en los pacientes con LCBGD.

## 6.2. RECOMENDACIONES

- A pesar de que no se halló a la anemia como factor de riesgo independiente de pobre sobrevida, se comprobó la existencia de asociación entre la anemia y la sobrevida en los pacientes con LCBGD. Mediante la realización de estudios en una población de mayor tamaño se espera pueda obtenerse resultados significativos para la hemoglobina  $<12$  g/dl como factor pronóstico independiente de sobrevida.
- Dado que este estudio fue unicéntrico, es necesario ejecutar el trabajo de investigación en más de una institución médica de distintas áreas geográficas, para así poder obtener resultados extrapolables a toda la población del Perú.
- Siendo nuestro estudio retrospectivo, es necesario realizar estudios prospectivos para minimizar la probabilidad de sesgo al analizar los datos, obtener resultados de causalidad más fuertes y así confirmar los hallazgos de este y otros estudios.
- En vista de que la hemoglobina con punto de corte de 12 g/dl no resultó ser un factor pronóstico independiente y estudios previos señalan una asociación más fuerte entre la hemoglobina  $<10$  g/dl y la sobrevida, se requieren más estudios que comparen el valor pronóstico de la Hb menor a 12 g/dl y menor a 10 g/dl.
- Debido a que la hemoglobina es un parámetro de laboratorio accesible y de bajo costo se resalta la importancia de continuar estudiando esta variable incluida en nuevas propuestas de índices pronósticos, que pueden mejorar la precisión pronóstica de los actuales sistemas de estratificación.
- Se recomienda estudiar más a fondo la etiología, características y tratamientos de la anemia en pacientes con LCBGD y así poder manejarla adecuadamente a fin de mejorar el pronóstico del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cáncer [Internet]. OMS. 2018 [citado 2 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. MINSA Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (2019). Boletín Epidemiológico del Perú. [Internet]. [citado 2 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/05.pdf>
3. Cancer today [Internet]. GLOBOCAN. 2020 [citado 2 de abril de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
4. Beltran B, Morales D, Quiñones P, Salas R, Carrasco-Yalan AA. Distribution and Pathology Characteristics of Non Hodgkin Lymphoma in Peru: A Study of 1014 Cases Using WHO Classification of Lymphoid Neoplasm. *Blood* 2007;110(11):4419–4419. <https://doi.org/10.1182/blood.V110.11.4419.4419>
5. Glennly RLDC. Características clínicas, epidemiológicas y respuesta al tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkin, Hospital Nacional Dos de Mayo 2004-2011 Lima-Perú. *Rev MEDICA CARRIONICA* [Internet] 2017 [citado 2020 oct 9];4(1). Disponible en: <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/150>
6. Tipos de linfoma de células B [Internet]. [citado 9 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/acerca/linfoma-de-celulas-b.html>
7. Hong J, Woo HS, Kim H, Ahn HK, Sym SJ, Park J, et al. Anemia as a useful biomarker in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP immunochemotherapy. *Cancer Sci.* 2014;105(12):1569–75. <https://doi.org/10.1111/cas.12544>
8. Castañeda-Ruiz P, Via y Rada F, Serra-Jaramillo R, Paz-Cornejo E, Salas-Sánchez F. Linfoma difuso de células B grandes: ¿una sola enfermedad? *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2017;34(3):551–9. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.343.2803>
9. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402>
10. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109(5):1857–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-038257>
11. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with

- diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123(6):837–42. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108>
12. Müller A, Torres MA, Soyano AE, Soyano A. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en estadios avanzados. *Gac Médica Caracas* 2017;125(4):276–98.
  13. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* 2020;135(23):2041–8. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002729>
  14. Moullet I, Salles G, Ketterer N, Dumontet C, Bouafia F, Neidhart-Berard EM, et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 1998;9(10):1109–15. <https://doi.org/10.1023/A:1008498705032>
  15. Yasmeeen T, Ali J, Khan K, Siddiqui N. Frequency and causes of anemia in Lymphoma patients. *Pak J Med Sci* 2019;35(1):61–5. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.91>
  16. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258–65. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4434>
  17. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(27):4555–62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3991>
  18. Parikh SA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88(11):967–74. <https://doi.org/10.1002/ajh.23574>
  19. Iriuchishima H, Saitoh T, Handa H, Isoda A, Matsumoto M, Sawamura M, et al. A new staging system to predict prognosis of patients with multiple myeloma in an era of novel therapeutic agents. *Eur J Haematol* 2015;94(2):145–51. <https://doi.org/10.1111/ejh.12407>
  20. Prioridades de Investigación en Salud [Internet]. Inst. Nac. SALUD. [citado 12 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://web.ins.gob.pe/es/investigacion-en-salud/prioridades-de-investigacion>
  21. Clausen MR, Maurer MJ, Ulrichsen SP, Larsen TS, Himmelstrup B, Rønnow-Jessen D, et al. Pretreatment Hemoglobin Adds Prognostic Information To The NCCN-IPI In Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Anthracycline-Containing Chemotherapy. *Clin Epidemiol* 2019;11:987-96. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S219595>

22. Shimono J, Takahashi S, Takemura R, Kakinoki Y. Useful prognostic tools based on complete blood cell counts in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Lab Hematol* 2019;41(6):754-61. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13106>
23. Nakayama S, Matsuda M, Adachi T, Sueda S, Ohashi Y, Awaji S, et al. Novel prognostic index based on hemoglobin level and platelet count for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified in the R-CHOP era. *Platelets* 2019;30(5):637-45. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1499889>
24. Candelaria M, Reynoso-Noverón N, Ponce M, Castillo-Llanos R, Nolasco-Medina D, Cantú-De-Leon D. A prognostic score for survival in patients older than 65 years with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Rev Invest Clin* 2018;70(1):46-52. <https://doi.org/10.24875/RIC.18002450>
25. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, Koyama M, Koyama S, Ishii Y, et al. Anemia associated with worse outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients: a single-center retrospective study. *Tjh* 2018; 35(3):181-4. <https://doi.org/10.4274/tjh.2017.0437>
26. Kim T. Effect on Clinical Outcomes of Anemia and Serum Level of Ferritin in Diffuse Large B Cell Lymphoma Treated with Rituximab Combined Chemotherapy. *Blood* 2017;130:4158. [https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl\\_1.4158.4158](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.4158.4158)
27. Adams HJA, de Klerk JMH, Fijnheer R, Heggelman BGF, Dubois SV, Nievelstein RAJ, et al. Prognostic Value of Anemia and C-Reactive Protein Levels in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(11):671-9. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.07.639>
28. Troppan KT, Melchardt T, Deutsch A, Schlick K, Stojakovic T, Bullock MD, et al. The significance of pretreatment anemia in the era of R-IPI and NCCN-IPI prognostic risk assessment tools: a dual-center study in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Eur J Haematol* 2015;95(6):538-44. <https://doi.org/10.1111/ejh.12529>
29. Tisi MC, Bozzoli V, Giachelia M, Massini G, Ricerca BM, Maiolo E, et al. Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: the role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin. *Leuk Lymphoma* 2014;55(2):270-5. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.802314>
30. Gallagher CL, Glinert KD, Kohut IF, Henry DH. Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) patients. *JCO* 2010;28(15\_suppl):e18550-e18550. [https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.e18550](https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e18550)
31. Diffuse large B-cell lymphoma [Internet]. Leukaemia Foundation [citado 2022 marzo 17]; Disponible en: <https://www.leukaemia.org.au/blood-cancer-information/types-of-blood-cancer/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/>
32. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology* 2019;94(5):604-16. <https://doi.org/10.1002/ajh.25460>

33. Guevara Arismendy NM, Jaramillo Arbeláez PE, Gaviria Jaramillo LM. Linfoma B difuso de células grandes: factores pronósticos en la era del rituximab. *Iatreia* 2013;26(3):302-12.
34. Tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/tratamiento/linfoma-de-celulas-b.html>
35. Fernández-Rañada-de-la-Gándara JM, Real Academia Nacional de Medicina de España. Diffuse large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *An R Acad Nac Med (Madr)* [Internet]. 2020;137(01):27–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2020.137.01.rev03>
36. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019>
37. Paitan V, Alcarraz C, Leonardo A, Valencia G, Mantilla R, Morante Z, et al. Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* 2018;35(2):250-8. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.352.3171>
38. Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology* 2015;20(1):18-25. <https://doi.org/10.1179/1607845414Y.0000000161>
39. Hardianti MS, Rizki SHM, Arkananda H, Dhyanti AL, Setiawan SA, Indrawati -, et al. Anemia in Lymphoma Patients in Indonesia: The Prevalence and Predictive Factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology* 2021;6(4):235-41. doi: [10.31557/apjcb.2021.6.4.235-241](https://doi.org/10.31557/apjcb.2021.6.4.235-241).
40. OMS | Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 20 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/es/>
41. Definición de supervivencia general - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2011 [citado 20 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/supervivencia-general>
42. Etapas del linfoma no Hodgkin [Internet]. [citado 21 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
43. ECOG Performance Status [Internet]. ECOG-ACRIN. [citado 20 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
44. Guevara NM, Jaramillo PE, Rendón J, Gaviria LM. Caracterización de factores pronósticos en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. *Acta Medica Colombiana* 2014;39(2):137-47.

45. Aranda Torrelio E. Interpretación de la deshidrogenasa láctica. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* 2010;49(2):132-4.
46. Nicolaidis C, Dimou S, Pavlidis N. Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas. *The Oncologist* 1998;3(3):189-97. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.3-3-189>
47. Pérez-Cruz, P. E. Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterología Latinoamericana* 2014; 25(3), 219-226.
48. Urrutia A, Sacanella E, Mascaro J, Formiga F. Anemia en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010;45(5):291-7. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2010.06.003>

## ANEXOS

### ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



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

---

#### ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis "ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE LIMA-PERÚ DURANTE EL PERÍODO ENERO 2010 - DICIEMBRE 2012", que presenta la SRTA. PRISCYLA JAKELYNE SULLCA LLORONA, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

\_\_\_\_\_  
**Dr. Brady Beltrán Gárate**  
ASESOR DE TESIS

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

Lima, 20 de octubre de 2021

## ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Manuel Huamán Guerrero

---

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

### Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Priscyla Jakelyne Sullca Llorona, 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 BELTRÁN GÁRATE**

Lima, 16 de noviembre de 2021

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO  
POR 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°1806-2020-FMH-D

Lima, 03 de octubre de 2020

Señorita  
**PRISCYLA JAKELYNE SULLCA LLORONA**

Presente. -

**ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis**

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE LIMA-PERÚ DURANTE EL PERÍODO ENERO 2010 - 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,



*Hilda Jurupe Chico*  
Mg. Hilda Jurupe Chico.  
Secretaría 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

Lima, 16 de noviembre de 2021



Señorita:  
Priscyla Jakelyne Sullca Llorona  
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, "ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE LIMA-PERÚ DURANTE EL PERÍODO ENERO 2010 - 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.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "BRADY BELTRÁN GÁRATE", written over a horizontal line.

**DR. BRADY BELTRÁN GÁRATE**  
Jefe del servicio de Oncología

## ANEXO 5: CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

**COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION**

**FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"**

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

### **CONSTANCIA**

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

**Título: "ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE LIMA-PERÚ DURANTE EL PERÍODO ENERO 2010 -DICIEMBRE 2012".**

Investigador:

**María Fe Garcia Zuleta**

Código del Comité: **PG-45-2020**

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

El investigador podrá continuar con su proyecto de investigación, considerando completar el título de su proyecto con el hospital, la ciudad y el país donde se realizará el estudio y adjuntar resumen debiendo presentar un informe escrito a este Comité al finalizar el mismo. Así mismo, la publicación del presente proyecto quedará a criterio del investigador.

Lima, 8 de noviembre del 2020



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

## ANEXO 6: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



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

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

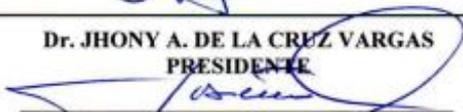
### ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

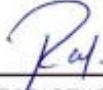
Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE LIMA-PERÚ DURANTE EL PERÍODO ENERO 2010 - DICIEMBRE 2012", que presenta la Señorita PRISCYLA JAKELYNE SULLCA LLORONA 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. RAUL SEBASTIÁN AYALA  
MIEMBRO

  
\_\_\_\_\_  
Dr. ROBERT MALPARTIDA PALOMINO  
MIEMBRO

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Jhony De La Cruz Vargas  
Director de Tesis

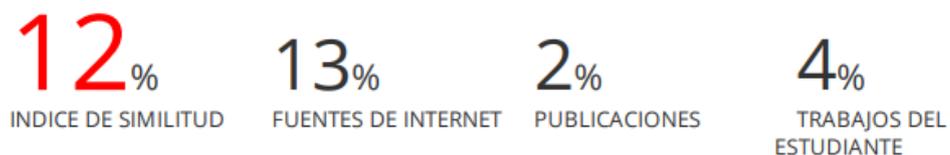
  
\_\_\_\_\_  
Dr. Brady Beltrán Gárate  
Asesor de Tesis

Lima, 20 de julio de 2022

## ANEXO 7: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

### Anemia como factor pronóstico en pacientes diagnosticados de linfoma de células grandes B difuso del HNERM 2010-2012

#### INFORME DE ORIGINALIDAD



#### FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	9%
2	Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante	1%
3	1library.co Fuente de Internet	1%
4	marketing.oncosalud.pe Fuente de Internet	1%
5	www.geth.es Fuente de Internet	1%

## ANEXO 8: 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.

**PRISCYLA JAKELYNE SULLCA LLORONA**

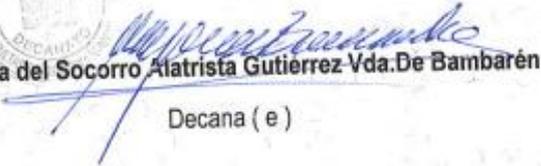
Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2020 y enero 2021, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

**ANEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE LIMA-PERÚ DURANTE EL PERÍODO ENERO 2010 - 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 9: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS		HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	METODOLOGÍA
¿Cuál es la asociación entre la anemia y la sobrevida en los pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período enero 2010 – diciembre 2012?	<p><b>Objetivo general:</b></p> <p>Establecer la asociación entre la anemia y la sobrevida en pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período enero 2010 – diciembre 2012.</p>	<p><b>Objetivos específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Determinar la asociación entre sexo y sobrevida.</li> <li>-Determinar la asociación entre edad y sobrevida.</li> <li>-Determinar la asociación entre estado funcional ECOG y sobrevida.</li> <li>-Determinar la asociación entre DHL y sobrevida.</li> <li>-Determinar la asociación entre estadio clínico y sobrevida.</li> <li>-Determinar la asociación entre compromiso extranodal y sobrevida.</li> </ul>	<p>La anemia previa al tratamiento se asocia a la sobrevida en los pacientes diagnosticados de linfoma de células B grandes difuso en el servicio de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período enero 2010 – diciembre 2012.</p>	<p><b>Independientes:</b> Anemia</p> <p><b>Dependientes:</b> Sobrevida global</p> <p><b>Intervinientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sexo</li> <li>-edad</li> <li>-estadio clínico</li> <li>-nivel de DHL</li> <li>-estado funcional ECOG</li> <li>-compromiso extranodal</li> <li>- puntaje IPI</li> </ul>	<p>Estudio de tipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Observacional</li> <li>-Analítico</li> <li>-Transversal</li> <li>-Retrospectivo</li> </ul>	<p><b>Población:</b> Se incluyó a todos los pacientes con nuevo diagnóstico de LCBGD atendidos en el servicio de oncología del HNERM que cumplieron con los criterios de selección.</p> <p><b>Técnica e instrumento:</b> Revisión y filtrado de una base de datos secundaria.</p> <p><b>Procesamiento de datos:</b> Se utilizó el programa SPSS para el análisis secundario de la base de datos. Mediante el método de Kaplan-Meier se obtuvo las curvas de sobrevida y el modelo de regresión Cox determinó los factores predictivos independientes de la sobrevida global.</p>

ANEXO 10: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

<b>VARIABLES Independientes</b>	<b>DEFINICIÓN TEÓRICA</b>	<b>NATURALEZA Y ESCALA</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>
<b>Anemia</b>	Disminución de la concentración de Hb en sangre.	Cualitativa nominal, dicotómica.	Hb <12 g/dl, consignado en historia clínica	No = 0 Sí = 1
<b>Dependientes</b>				
<b>Sobrevida global</b>	Tiempo desde que el paciente es diagnosticado hasta su muerte o último control.	Cuantitativa de razón.	Número de años.	Número de años desde el diagnóstico hasta la muerte o último control del paciente.
<b>Intervinientes</b>				
<b>Sexo</b>	Género orgánico.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Género señalado en historia clínica.	Femenino = 0 Masculino = 1
<b>Edad</b>	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento.	Cualitativa ordinal, dicotómica.	Años de vida cumplidos hasta el diagnóstico.	≤60 años = 0 >60 años = 1

<b>DHL</b>	Enzima catalizadora. Su aumento indica lesión en varios tejidos.	Cualitativa ordinal, dicotómica.	Valor de DHL en UI/L, consignado en historia clínica.	Normal (240-480 UI/L) = 0 Elevado (>480 UI/L) = 1
<b>Compromiso extranodal</b>	Sitios extranodales afectados por la enfermedad.	Cualitativa ordinal, dicotómica.	Número de sitios extranodales comprometidos, según HC.	≤1 = 0 >1 = 1
<b>Estadío clínico</b>	Grado de extensión de acuerdo a la clasificación de Lugano.	Cualitativa nominal, dicotómica.	Estadío clínico indicado en la historia clínica, según estudio de imágenes.	I – II = 0 III – IV = 1
<b>Estado funcional</b>	Escala de medida de la repercusión funcional del paciente, definido por el ECOG.	Cualitativo nominal, dicotómica.	Estado funcional ECOG indicado en historia clínica.	0 – 1 = 0 2 – 4 = 1
<b>IPI</b>	Modelo pronóstico que permite predecir la evolución del LNH.	Cualitativo nominal, dicotómica.	Puntaje IPI indicado en la historia clínica.	0 – 2 = 0 3 – 5 = 1

## ANEXO 11: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

SIGLAS DE NOMBRES:

SEXO:

EDAD:

FECHA DE DIAGNÓSTICO

FECHA DE FALLECIMIENTO O ÚLTIMO CONTROL:

VALOR DE HEMOGLOBINA:

VALOR DE DHL:

NÚMERO DE SITIOS EXTRAGANGLIONARES COMPROMETIDOS:

ESTADIO CLÍNICO:

ESTADO FUNCIONAL ECOG:

PUNATAJE IPI:

# ANEXO 12: BASES DE DATOS (EXCEL)

priscyla.sullca

BASE DE DATOS FINAL - Priscyla Sullca - Excel

¿Qué desea hacer?

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
		Edad	Sexo	Fecha de Diagnóstico	Estadio Clínico	Hemoglobin	DHL 240-480	EstadoFuncional	N° sitios extranodales	IPI	Fecha final Tratamiento	Fecha de ÚltimoContr	Sobrevida Global	Muerto	
1	N														
2	1	73 M		19/01/2011 IV		11.4	546	1	2	4	6/06/2011	25/01/2017		73 NO	
3	2	75 M		11/01/2011 II		7.9	616	1	0	2	15/01/2011 NO			1 SI	
4	3	34 M		15/01/2011 II		12.3	411	1	0	0	9/05/2011	30/07/2012		19 NO	
5	4	74 M		19/01/2011 I		11.4	330	1	1	1	29/03/2011	6/12/2016		72 NO	
6	5	64 M		20/01/2011 III		14.4	637	1	0	3	2/06/2011	20/07/2016		67 NO	
7	6	80 M		1/01/2011 II		11.5	456	1	1	1	30/06/2011	15/11/2011		11 SI	
8	7	82 F		1/02/2011 II		10.7	869	2	0	3	23/06/2011	20/07/2011		6 SI	
9	8	68 M		4/02/2011 II		15	483	1	0	2	30/03/2011	23/12/2016		72 NO	
10	9	40 F		11/03/2011 IV		10.1	1055	2	2	4	12/03/2011	1/04/2011		1 NO	
11	10	61 M		12/02/2011 I		12.5	802	1	1	2	10/06/2011	2/03/2016		62 NO	
12	11	78 M		7/05/2011 III		14.5	639	2	0	4	30/05/2011	30/05/2011		1 NO	
13	12	33 F		13/05/2011 III		13.1	681	1	0	2	14/09/2011	12/10/2016		66 NO	
14	13	64 M		21/05/2011 III		11.6	414	2	1	3	13/11/2011	9/09/2016		65 NO	
15	14	63 M		20/05/2011 I		10.9	1057	2	1	3	3/10/2011	31/01/2017		69 NO	
16	15	51 M		24/05/2011 IV		14.4	275	0	2	2	7/11/2011	6/08/2015		51 NO	
17	16	86 M		27/05/2011 III		7.5	575	3	0	4	24/07/2011 NO			2 SI	
18	17	68 F		30/05/2011 II		12.3	316	1	1	1	11/10/2011	11/11/2011		6 NO	
19	18	65 F		30/05/2011 III		13.8	511	1	0	3	16/11/2011	24/11/2016		67 NO	
20	19	69 M		17/06/2011 III		11.4	378	1	0	2	1/09/2011 NO			3 SI	
21	20	67 F		7/06/2011 II		12.2	846	1	0	2	27/07/2011	27/07/2011		2 NO	

2010-11-12 Hoja 1 Hoja4