



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**Impacto del índice HALP en la sobrevida de pacientes con linfoma difuso de  
células grandes B del Hospital Edgardo Rebagliati Martins atendidos  
durante el año 2017, lima Perú**

**TESIS**

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

**AUTOR**

Mendoza Mendoza, Ismael (0000-0003-0507-0051)

**ASESOR**

Beltrán Garate, Brady Ernesto (0000-0003-4469-3817)

**Lima, Perú**

**2024**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor**

AUTOR: Mendoza Mendoza Ismael

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 70505409

### **Datos de asesor**

ASESOR: Beltrán Garate Brady Ernesto

Tipo de documento de indentidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 29585402

### **Datos del jurado**

PRESIDENTE: Vela Ruiz, José Manuel

DNI: 72849690

ORCID: 0000-0003-1811-4682

MIEMBRO: Gutierrez Ingunza, Ericson Leonardo

DNI: 42160697

ORCID: 0000-0003-4725-6284

MIEMBRO: Pinillos Portella, Miguel Angel

DNI: 42509850

ORCID: 0009-0004-9609-0764

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912016

## DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Mendoza Mendoza Ismael, con código de estudiante N° 201411903, con DNI N° 70505409 con domicilio en Pasaje los pinos Mz. C lote 4, distrito Pueblo Libre, provincia y departamento de Lima, en mi condición de bachiller en Medicina Humana, de la Facultad de Medicina Humana, declaro bajo juramento que:

La presente tesis titulada; Impacto del índice HALP en la sobrevida de pacientes con linfoma difuso de células grandes B del Hospital Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el año 2017, lima Perú, es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente Beltrán Garate Brady Ernesto, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc; la cual ha sido sometida al antiplagio Turnitin y tiene el 21% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en la tesis, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro de la tesis es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en la tesis y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 13 de marzo de 2024



---

Ismael Mendoza Mendoza

DNI 70505409

## INFORME DE SIMILITUD DEL PROGRAMA ANTIPLAGIO TURNITIN

Impacto del índice HALP en la sobrevida de pacientes con linfoma difuso de células grandes B del Hospital Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el año 2017, lima Perú

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.urp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>18</b> %
<b>2</b>	<b>Submitted to Universidad Ricardo Palma</b> Trabajo del estudiante	<b>2</b> %
<b>3</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>1</b> %

Excluir citas      Activo  
Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias      < 1%

## **DEDICATORIA**

*A mi familia, que siempre me ha animado a lo largo de mi carrera y realmente se preocupa por mi desarrollo personal*

*A mi novia por su apoyo incondicional*

*A mis amigos, por su compañía e inspiración para culminar este esfuerzo*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis papás, Hildebrando Mendoza Gutiérrez y Victoria Mendoza Herrera, por la ayuda brindada durante mi carrera.

A mi hermano, Luis Alberto Mendoza Mendoza, por siempre acompañarme en estos años.

A mi pareja, Jimena Liñan Espinoza por ser mi soporte en este largo camino.

A mi asesor, el Dr. Brady Beltrán, por cada una de las sugerencias brindadas.

Al director de tesis, el Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas

Y para finalizar, a cada una de las personas que hicieron posible este trabajo.

## RESUMEN

**Introducción:** El linfoma no Hodgkin (LNH) es una neoplasia maligna común en todo el mundo. Se encuentra en la categoría de neoplasias linfoproliferativas y puede propagarse hacia otros órganos. Es menos predecible que el linfoma de Hodgkin. En Perú, el LNH se clasifica como uno de los cuatro tipos de cáncer más comunes. Consideramos importante conocer la relación del índice HALP en las personas que padecen LCGBD porque no hay estudios similares en nuestro contexto. También consideramos la posibilidad de tener un mejor parámetro pronóstico para esta enfermedad.

**Objetivo:** Establecer la asociación entre el índice HALP y la sobrevida de pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en los años 2017.

**Métodos:** Se desarrolló un estudio observacional analítico retrospectivo y transversal, en el que se evaluaron a 121 pacientes con LCGBD del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, mismos que fueron evaluados a través de la historia clínica.

**Resultados:** El 55,4% de la muestra eran hombres, el 64,5% eran mayor de 60 años. Respecto al índice de HALP, los pacientes con un puntaje  $>12.1$  presentaron una mayor probabilidad de sobrevivir. Asimismo, la escala ECOG (bajo riesgo), El estadio clínico (bajo riesgo) y los valores de deshidrogenasa láctica ( $\leq 480$ ) fueron considerados factores asociados a la sobrevida de los pacientes con LCGBD

**Conclusiones:** El índice HALP mayor a 12.1 presenta un valor estadísticamente relevante cuando se encuentra asociado a la sobrevida de pacientes con LCGBD.

**Palabras clave:** Índice Halp, sobrevida, linfoma de células grandes B difuso, mortalidad, albúmina, deshidrogenasa láctica, linfoma extraganglionar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is a common malignancy throughout the world. It is in the category of lymphoproliferative neoplasms and can spread to other organs. It is less predictable than Hodgkin lymphoma. In Peru, NHL is classified as one of the four most common types of cancer. We consider it important to know the relationship of the HALP index in people who suffer from LCGBD because there are no similar studies in our context. We also consider the possibility of having a better prognostic parameter for this disease.

**Objective:** To establish the association between the HALP index and the survival of patients with LCGBD at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital treated in 2017.

**Methods:** A retrospective and cross-sectional analytical observational study was developed, in which 121 patients with LCGBD were evaluated. from the Edgardo Rebagliati Martins Hospital, which were evaluated through the clinical history.

**Results:** 55.4% of the sample were men, 64.5% were over 60 years old. Regarding the HALP index, patients with a score  $>12.1$  had a greater probability of surviving. Likewise, the ECOG scale (low risk), the clinical stage (low risk) and lactic dehydrogenase values ( $\leq 480$ ) were considered factors associated with the survival of patients with LCGBD.

**Conclusions:** The HALP index greater than 12.1 presents a statistically relevant value when it is associated with the survival of patients with LCGBD.

**Key words:** Halp index, survival, diffuse large B-cell lymphoma, mortality, albumin, lactate dehydrogenase, extranodal lymphoma.

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	1
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA	2
1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	3
1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:	3
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	3
1.6.1. OBJETIVO GENERAL	3
1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	5
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	5
2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES	5
2.2. BASES TEÓRICAS	7
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	10
<b>CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	11
3.1. 11	
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN	11
<b>CAPITULO IV: METODOLOGÍA</b>	14
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	14
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	14
4.2.1. POBLACIÓN	14
4.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	14
4.2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	14
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	15
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	16
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS	16
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	16
4.7. ASPECTOS ÉTICOS	16
<b>CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	18
5.1. RESULTADOS	18

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	28
<b>CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>34</b>
6.1. CONCLUSIONES	34
6.2. RECOMENDACIONES	34
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>35</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>44</b>
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS	44
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS	45
ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA	46
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN	47
ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS	48
ANEXO 6: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER	49
ANEXO 7: MATRIZ DE CONSISTENCIA	50
ANEXO 8: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	51
ANEXO 9: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADO	52
ANEXO 10: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP	53

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla N° 1.</b> Características generales de acuerdo a grupos de comparación según el valor del índice HALP ( $>12.1$ y $\leq 12.1$ )	18
<b>Tabla N° 2.</b> Análisis bivariado de Cox y HR de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso	20
<b>Tabla N° 3.</b> Análisis bivariado de Cox y HR en la edad de 60 de los pacientes	22
<b>Tabla N° 4.</b> Análisis bivariado de Cox y HR de la escala ECOG de los pacientes	23
<b>Tabla N° 5.</b> Análisis bivariado de Cox y HR del estadio clínico de los pacientes	24
<b>Tabla N° 6.</b> Análisis bivariado de Cox y HR de deshidrogenasa láctica de los pacientes	25
<b>Tabla N° 7.</b> Análisis bivariado de Cox y HR de sitio extranodal de los pacientes	26
<b>Tabla N° 8.</b> Análisis bivariado y multivariado del Índice HALP en la supervivencia de pacientes con linfoma	27

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura N° 1.</b> Curva ROC donde se estimó el punto de corte de HALP de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso	20
<b>Figura N° 2.</b> Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso	21
<b>Figura N° 3.</b> Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la edad de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso	22
<b>Figura N° 4.</b> Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la escala ECOG de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso	24
<b>Figura N° 5.</b> Estimación de supervivencia de Kaplan Meier del estadio clínico de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso	25
<b>Figura N° 6.</b> Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la Deshidrogenasa láctica de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso	26
<b>Figura N° 7.</b> Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la presencia de tumores extraganglionares de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso	27

# INTRODUCCIÓN

## CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El linfoma no Hodgkin (LNH), es una neoplasia maligna frecuente en todo el mundo, con una elevada prevalencia e incidencia entre las distintas neoplasias, que constituye un grupo de neoplasias linfoproliferativas, que puede diseminarse hacia otros órganos y siendo el menos predecible en comparación con el linfoma de Hodgkin. <sup>(1-2)</sup>

La Agencia Internacional de Investigaciones del Cáncer (IARC), lo ubicó como uno de los diez tumores con mayor frecuencia a nivel mundial, ubicándose en el puesto 7° en Norteamérica y en el 8° en Sudamérica. <sup>(2)</sup> En el Perú, el LNH se encuentra dentro de los cuatro cánceres más frecuentes, con un total de 10 294 personas con la enfermedad entre los años 2000 - 2014, por debajo de la neoplasia de cérvix, mama y estómago. <sup>(3)</sup>

En el grupo de linfomas no Hodgkin agresivos, están los linfomas B difusos de célula grande (LCGBD) <sup>(4)</sup>. Así mismo comprende del subtipo más común de linfoma no Hodgkin en América del sur y central, y constituye cerca del 40 % de todos los casos de linfoma no Hodgkin <sup>(5)</sup>

El Índice Pronóstico Internacional (IPI), modelo pronóstico con mayor eficacia para la enfermedad, reúne un conjunto de factores pronósticos que pueden predecir la posible evolución clínica del linfoma no Hodgkin (LNH) y, también, según un *score* preestablecido, con la subdivisión de linfomas en neoplasias con un riesgo alto, intermedio-alto, intermedio-bajo y bajo. <sup>(6)</sup> En la actualidad han salido más escalas con menor costo y una similar sensibilidad como el índice Neutrófilo/Linfocito. <sup>(7)</sup>

Los marcadores inflamatorios ayudan a establecer el pronóstico del cáncer, y uno de estos marcadores que se ha estudiado es la proporción de linfocitos/monocitos. <sup>(8)</sup> La linfopenia muestra una actividad específica inmune deprimida que además está relacionada con un

incorrecto pronóstico en otras enfermedades hematológicas, tales como el mieloma múltiple, Linfoma de Hodgkin, Linfoma T periférico y leucemia aguda. <sup>(9)</sup>

El tratamiento con esquema de inmunoterapia, tiene una tasa de curación del 60-70% a grado global, a pesar de ello existe un grupo alto de pacientes (30 - 40%) que serán refractarios al tratamiento, pudiendo mejorarse con una mejor clasificación y estratificación de la enfermedad. <sup>(3)</sup>

Investigaciones actuales, se han enfocado en otros biomarcadores como el índice neutrófilo/linfocito (INK), el índice plaqueta/linfocito (IPL), relacionándolo con la supervivencia de libre progresión (PFS), definiéndose como el tiempo que pasa durante y después del tratamiento sin que el cáncer se disemine, así dejando de lado evaluar estos biomarcadores con la supervivencia general. <sup>(10,11)</sup>

De igual dentro de los biomarcadores más estudiados, el índice HALP es uno de los que más sensibilidad tiene, pero pocas investigaciones lo han relacionado con el LNH, siendo estudiando con múltiples tipos de cáncer, encontrándose una puntuación baja en pacientes con peores pronósticos. <sup>(16-13)</sup>

Sin evidenciar estudios similares dentro de nuestro contexto, es por lo que consideramos importante conocer la relación del índice HALP (hemoglobina, albúmina, leucocitos, plaquetas) en personas que padecen LCGBD, y evaluar la posibilidad de tener un mejor parámetro pronóstico para esta patología.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Existe relación entre el índice HALP y la supervivencia en los pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el servicio de oncología en el año 2017?

### **1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA**

La sobrevida de pacientes con linfoma de células grandes B difuso con índice HALP es el foco de este estudio.

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

Existen diferentes biomarcadores pronósticos para el LNH, pero su costo y su acceso antes de instaurar el tratamiento, hacen que su aplicación clínica diaria sea inviable. <sup>(12)</sup> Dentro de los biomarcadores más usados, el índice HALP, se puede obtener con pruebas de laboratorio simples, siendo estas de costo menos elevado y un método poco invasivo.

El índice HALP, ha justificado ser un buen indicador de pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix, próstata, demostrando que un índice bajo de HALP es un predictor de peores resultados oncológicos. <sup>(13,14)</sup> Es por ello que es necesario el análisis de este novedoso biomarcador en los pacientes con LCGBD.

Tomando en cuenta la poca evidencia que existe en nuestro medio y en Latinoamérica sobre el afín entre el índice HALP y la sobrevida en personas con LNH, se decidió realizar este estudio para poder establecer su uso práctico en este tipo de cáncer y se pueda incrementar su uso en distintos establecimientos de salud.

### **1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:**

En el desarrollo del documento fue limitada la población a investigar, el total de pacientes con linfoma LCGBD diagnosticados y tratados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en 2017.

## **1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.6.1. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la asociación entre el índice HALP y la sobrevida de pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el año 2017.

### **1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Establecer la asociación entre la edad y la sobrevida de pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el año 2017.
- Establecer la asociación entre la escala ECOG y la sobrevida en pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el año 2017.
- Establecer la asociación entre el estadio clínico y la sobrevida en pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el año 2017.
- Establecer la asociación entre el valor de deshidrogenasa láctica y la sobrevida en pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el año 2017.
- Establecer la asociación entre la presencia de tumores extraganglionares y la sobrevida en pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el año 2017.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

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

No hay certeza de investigaciones a nivel nacional de una vinculación entre el índice HALP y la sobrevida en personas diagnosticadas con LCGBD.

#### **2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES**

En el 2022, se evaluaron a 153 croatas recién diagnosticados con LCGBD y tratados en un centro hospitalario universitario. Se evaluó la importancia de la puntuación HALP como predictor de la reacción al tratamiento. Se encontró una puntuación HALP más baja en personas con estados avanzados de la enfermedad ( $P = 0,005$ ) y en aquellos con mala respuesta a la terapia ( $P = 0,004$ ). Los pacientes con una puntuación HALP  $\leq 20,8$  tuvieron una SG a 5 años significativamente peor (47,3 % frente a 79,5 %,  $P < 0,001$ ) y una SSC a 5 años (40,6 % frente a 76,7 %,  $P < 0,001$ ). El análisis mostró que un HALP más bajo se asocia con características clinicopatológicas desfavorables de LCGBD y parece ser un factor pronóstico negativo independiente del IPI. Es por ello por lo que la puntuación HALP se puede aplicar de manera fácil y económica para reconocer oportunamente a los pacientes con DLBCL con un mayor riesgo de resultados no deseados en la práctica clínica diaria. <sup>(12)</sup>

En Tailandia donde se evaluó determinar el papel del índice inflamatorio HALP en la predicción de resultados oncológicos en personas con cáncer de cérvix. Los pacientes con puntaje HALP  $\leq 22,2$  tendieron a tener tumor de mayor tamaño ( $p < 0,001$ ), y mayor probabilidad de recibir radiación sola que quimiorradioterapia concurrente ( $p < 0,001$ ). El análisis de supervivencia manifestó que HALP  $> 22,2$  se relacionó independientemente con mejor supervivencia libre de progresión (PFS; cociente de riesgos instantáneos, HR 0,55) y supervivencia general (SG; HR 0,43). La validación de la predicción de supervivencia por las características operativas del receptor demostró una mejora significativa del área bajo la curva de predicción de

supervivencia en ambos conjuntos ( $p < 0,001$ ) después de agregar el índice HALP al modelo. Se concluyó que una puntuación HALP más baja fue un factor predictivo independiente de peores resultados oncológicos. <sup>(15)</sup>

En la investigación de *Yadong G. et al.* <sup>(16)</sup> valoraron el impacto pronóstico de la puntuación HALP preoperatoria, para las personas que padecen cáncer de próstata metastásico (mPCA) luego de una “prostatectomía radical citorreductora” (cRP). La principal medida de resultado fue la supervivencia libre de progresión (PFS) del antígeno prostático específico (PSA), que se evaluó mediante curvas de Kaplan-Meier con estadísticas de rango logarítmico. Según la evaluación de la curva de Kaplan-Meier, fue observada que un valor HALP preoperatorio bajo ( $<32,4$ ) se asoció significativamente con una PSA-PFS reducida en los subgrupos mPCA y oPCA ( $P < 0,001$ ,  $P = 0,002$ , en cada caso). Además, el análisis multivariado predijo que una puntuación HALP baja era un factor pronóstico independiente común de una PSA-PFS general más corta (HR: 0,352; rango: 0,154-0,804;  $P = 0,013$ ). Sin embargo, entre los diferentes subgrupos, se confirmó que una puntuación HALP baja (HR: 0,275; rango: 0,116-0,653;  $P = 0,003$ ) era un predictor independiente de una PSA-PFS más corta en pacientes del subgrupo oPCA.

En un metanálisis de *Chen Y. e. al.* <sup>(17)</sup> los autores consideraron el objetivo “investigar el valor pronóstico del índice plaqueta/linfocito (IPL) en el linfoma de células grandes B difuso (LCGBD)”. Con este fin, se recuperó exhaustivamente la bibliografía; se utilizaron cocientes de riesgos compartidos (HR) y 95 % de intervalos de confianza (IC) a fin de examinar la relación de la IPL con la SG y la PFS. El metanálisis incluyó ocho investigaciones con 1931 pacientes, y la evaluación combinada mostró que la IPL alta se relacionó de manera significativa con una SG más deficiente, pero no con una PFS. A su vez, la IPL elevada se relacionó de manera significativa con síntomas B, niveles elevados de deshidrogenasa láctica (LDH) y estadio tumoral posterior. Concluyéndose que la IPL podría servir como un marcador eficaz y no invasivo de pronóstico incorrecto y agresividad de la patología en personas que padecen LCGBD.

En la investigación titulada “*Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis*” <sup>(17)</sup> con publicación en

Canadá por Arnoud J. Templeton, efectuado en 2014, examinó los impactos pronósticos de los biomarcadores INL y su consistencia en las neoplasias sólidas. Concluyéndose que el INL alto está asociada con una SG desfavorable en diversos tumores sólidos. Así mismo, se precisa que el INL se considera un biomarcador económico y de acceso simple cuyo agregado a las calificaciones de pronóstico determinadas para tomar decisiones clínicas fundamenta un estudio exhaustivo.

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **Definición**

El LCGBD comprende del subtipo histológico con mayor frecuencia del linfoma no Hodgkin y constituye cerca de un 25 % de casos de linfoma no Hodgkin a nivel mundial. Actualmente, se sabe que las categorías de diagnóstico del linfoma LCGBD varían ampliamente en cuanto a genética, morfología y conducta biológica. En la actualidad se reconocen una serie de condiciones clínico-patológicas que son lo adecuadamente diferentes como para ser apreciadas condiciones diagnósticas apartadas: linfomas intravasculares, linfoma de células B grandes con altos niveles en histiocitos de células T, LCGBD primario mediastinal, etc. <sup>(12)</sup> El sistema de clasificación de la (OMS) suministra una gama de categorías llamadas superposición o con características intermedias, se mencionan a continuación:

1. “Linfoma de células B de elevado grado con reordenamiento MYC y BCL-6, BCL-2 o ambos.
2. Linfoma de células B de alto grado, no especificado de otro modo.
3. Linfoma de células B, inclasificable, con tipologías medias entre linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma de células grandes B”

### **Fisiopatología**

El LCGBD tiene su origen en las células B maduras, de modo general compuestas de células parecidas a inmunoblastos o centroblastos. La patogenia molecular comprende de un procedimiento complicado de varias fases e incorpora muchas lesiones genéticas específicas de esta patología (BCL-6) y variaciones moleculares compartidas con otros tipos del linfoma no Hodgkin. Se precisa que este proceso da como resultado la expansión y transformación de clones malignos de células B posgerminales o germinales. <sup>(15)</sup>

## **Inmunofenotipo**

Se expresa que el inmunofenotipo del LCGBD se podría confirmar a través de la citometría o histoquímica de flujo. Se indica que las células tumorales a menudo manifiestan antígenos de células B (CD79a, CD22, CD20, CD19) al igual que CD45. Entre 50 % y el 75 % de neoplasias manifiestan inmunoglobulina monoclonal (Ig) citoplasmática o de superficie, con mayor frecuencia en el isotipo IgM. Además, el reordenamiento de genes de región variable de inmunoglobulina. <sup>(16)</sup>

La expresión de CD30 cubre cerca del 25% de casos (en especial en variantes anaplásicas) y está asociada con un pronóstico favorable de la enfermedad. <sup>(14)</sup> Expresan CD5 con menos frecuencia, hallazgo que se asocia con una enfermedad de peor pronóstico y más agresiva. <sup>(18)</sup>

## **Clasificación y etapificación**

Se precisa que las variantes morfológicas del LCGBD comprenden los siguientes: centroblástica, anaplásica e inmunoblástica. El LCGBD está subdividida en dos tipos en conformidad con el principio de las células neoplasias: centro germinal y centro no germinal (células B activadas). El LCGBD se subdivide en centro germinal y centro no germinal a través de la inmunohistoquímica, con el uso del algoritmo de Hans (anticuerpos IRF4/MUM-1, CD10, y Bcl-6). <sup>(19,20)</sup>

## **La inflamación en el cáncer**

Se refiere al antiguo procedimiento evolutivo que involucra la activación, reclutamiento y acción de cada célula inmunitaria adaptativa e innata. Al enfatizar primeramente su rol importante en la protección del huésped frente a los patógenos, se precisa que la inflamación es equivalentemente relevante para la restauración, remodelación y regeneración de tejidos, y a su vez de los modos sutiles de inflamación son críticas en caso de regular la homeostasis de tejidos. <sup>(16)</sup> El aporte del sistema inmunitario e inflamación al progreso y el tratamiento del cáncer recibió un interés renovado significativo en las últimas dos décadas. Hoy en día, la biología del cáncer continúa teniendo cambios en una visión "enfocada en las células cancerosas" a una concepción inclusiva de colocar las células cancerosas en un conjunto de células estromales con fibroblastos, células vasculares e inmunitarias que componen el microambiente tumoral (TME). <sup>(21)</sup>

Las funciones antitumorales del sistema inmunitario son de carácter endógeno, en otras palabras, se ejerce con normalidad en reacción a células cancerosas y transformadas. Asimismo, una de las progresiones nuevas más promisorias en el área de la inmunología de esta patología ha sido la exitosa implantación de diversas inmunoterapias frente al cáncer que emplean diversos enfoques para hiperactivar o redirigir los sistemas inmunitarios para reconocer, confinar y destruir las células cancerosas. <sup>(22)</sup>

La esperanza de manifestar novedosos instrumentos para el tratamiento y la prevención potenciales del cáncer abarca muchas direcciones diferentes de la investigación del sistema inmunitario, incorporadas las células inmunitarias blindadas y las vacunas contra el cáncer que combaten esta enfermedad, diversos modos de inmunoterapia, anticuerpos contra el cáncer y tratamientos biológicos. <sup>(23,26)</sup>

### **Índice Halp (Hemoglobina/Albúmina/Linfocito/Plaquetas)**

La progresión del cáncer y su metástasis no solo dependen del tipo de células tumorales, sino que la nutrición y la inmunidad a su vez juegan un rol relevante en estos procesos. <sup>(27)</sup> Las células inflamatorias y las respuestas inmunitarias se han reconocido sistemáticamente como factores importantes en el pronóstico del cáncer. <sup>(27,29)</sup> Estudios previos han informado que las células de la sangre periférica, incluidos los neutrófilos, los linfocitos, las plaquetas y los monocitos, pueden promover la proliferación, la invasión y la metástasis tumorales. <sup>(30,31)</sup> Por lo tanto, con base en esta evidencia, muchas combinaciones de índices inflamatorios como la “proporción de plaquetas a linfocitos” (PLR), la “proporción de neutrófilos a linfocitos” (NLR) y tasa de inflamación inmune sistémica [(plaquetas × neutrófilos) / linfocitos] se han utilizado para predecir el pronóstico de PCA. <sup>(32,33)</sup> Paralelamente, el estado nutricional de los pacientes con cáncer también se ha indicado como un parámetro importante que afecta los resultados de supervivencia, incluidos los niveles de hemoglobina, albúmina y otros índices nutricionales. <sup>(34,35)</sup>

Estudios recientes han identificado un nuevo índice de inflamación llamado HALP, compuesto por hemoglobina, albúmina, linfocitos y plaquetas, que demostró ser un buen indicador pronóstico en cáncer gástrico, colorrectal, renal y de vejiga. <sup>(36)</sup> Sin embargo, hasta

donde sabemos, no se han realizado estudios para evaluar la puntuación HALP como marcador predictivo de pronóstico para pacientes diagnosticados con LCGBD.

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

- Índice HALP: Marcador de puntuación inflamatoria, resulta de la unión de hemoglobina, albúmina, linfocito y plaqueta. <sup>50</sup>
- Sobrevida global: El periodo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el periodo de la muerte. <sup>50</sup>
- Edad: Periodo de vida de un individuo. <sup>50</sup>
- Escala ECOG: Se refiere a la escala que puede examinar la calidad de vida de las personas que sufren cáncer. <sup>50</sup>
- Estadio clínico: Fase donde está el progreso normal del Linfoma. <sup>50</sup>
- Deshidrogenasa láctica: Enzimas indicativas de carga tumoral. <sup>50</sup>
- Presencia extraganglionar: lugares afectados por el linfoma extraganglionar. <sup>50</sup>

## **CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS**

#### **Hipótesis general:**

- Existe asociación entre el índice HALP y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el año 2017, Lima Perú.

#### **Hipótesis específicas:**

- Existe relación entre la edad y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el año 2017, Lima Perú.
- Existe relación entre la escala ECOG y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el año 2017, Lima Perú.
- Existe relación entre el estadio clínico y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el año 2017, Lima Perú.
- Existe relación entre el valor de la deshidrogenasa láctica y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el año 2017, Lima Perú.
- Existe relación entre la presencia de tumores extraganglionares y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el año 2017, Lima Perú.

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

#### **Variable dependiente: Sobrevida global del paciente**

- Definición: Tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la muerte o ultimo control
- Naturaleza: Cuantitativa
- Escala: Razón
- Indicador: Años

### **Variable independiente: Índice hemoglobina, albúmina, linfocito, plaquetas (HALP)**

- Definición: Índice de inflamación, compuesto por hemoglobina, albúmina, linfocitos y plaquetas
- Naturaleza: Cuantitativa
- Escala: Ordinal
- Indicador: Índice HALP

### **Variable interviniente:**

- Edad
- Definición: Tiempo de vida de una persona
- Naturaleza: Cuantitativa
- Escala: Ordinal
- Indicador: Años
- Valor de las categorías: >60 años y ≤60 años

### **Escala ECOG**

- Definición: Escala que evalúa calidad de vida del paciente con cáncer
- Naturaleza: Cualitativa
- Escala: Ordinal
- Indicador: Escala ECOG
- Categoría: Bajo grado, Alto grado
- Valor de las categorías: Bajo grado (0,1), Alto grado (2,3,4)

### **Estadio en el que se ubican**

- Definición: Etapa en la que se encuentra la evolución del linfoma
- Naturaleza: Cualitativa
- Escala: Ordinal
- Indicador: Estadio
- Categoría: Bajo grado, Alto grado
- Valor de las categorías: Bajo grado (I, II), Alto grado (III, IV)

### **Deshidrogenasa láctica (LDH)**

- Definición: Enzima que nos indica la carga tumoral
- Naturaleza: Cuantitativa

- Escala: Ordinal
- Indicador: UI/L
- Categoría: Normal, Elevado
- Valor de las categorías:  $>480$ ,  $\leq 480$

### **La presencia extraganglionar**

- Definición: Lugar afectado por linfoma fuera de ganglio
- Naturaleza: Cualitativa
- Escala: Dicotómica
- Indicador: Presencia extraganglionar
- Categoría: Presente, Ausente

## **CAPITULO IV: METODOLOGÍA**

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

Estudio tipo observacional, porque permitirá observar el comportamiento de las variables sin hacer alguna intervención en ellas. Analítico porque asociamos el índice de HALP y la sobrevida global. Transversal y retrospectivo, porque la información recolectada se dio en un momento pasado.

### **4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **4.2.1. POBLACIÓN**

Se contempló 121 pacientes para la población, que recibieron diagnóstico y terapia entre enero a diciembre del año 2017 con LCGBD del Servicio de Oncología Médica del hospital Edgardo Rebagliati Martins.

#### **4.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con edades superiores a 18 años
- Diagnóstico histopatológico de LCGBD
- Historial clínico con datos clínicos completos y seguimiento
- Pacientes que iniciaron el tratamiento en el hospital

#### **4.2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Persona que cuente con análisis de laboratorio fuera del hospital Rebagliati.
- Pacientes gestantes

### 4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Tipo de variable relación	Categoría o unidad	Valor de categoría
<b>Índice HALP</b>	Índice inflamatorio que consiste en hemoglobina, albúmina, linfocitos y plaquetas	Conteo registrado en la historia clínica	Índice hemoglobina Albúmina Linfocito plaqueta	Ordinal	Independiente cuantitativa	Alto = a	>12,1
						Bajo = b	≤12,1
<b>Sobrevida global (SG)</b>	Tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la enfermedad y la fecha de defunción	Meses registrados en la historia clínica	Meses	De razón	Dependiente cuantitativa		
<b>Edad</b>	Tiempo de vida de una persona	Años registrados en la historia clínica	Años	Ordinal	Interviniente cualitativa	Alto riesgo = a	>60 años
						Bajo riesgo = b	≤60 años
<b>Escala ECOG</b>	Escala que permite evaluar la calidad de vida de un paciente diagnosticado con cáncer	Datos de la ficha de registro	Escala ECOG	Ordinal	Interviniente cualitativa	Bajo riesgo = b	0,1
						Alto riesgo = a	2,3,4
<b>Estadio clínico</b>	Etapa en la que se encuentra la evolución del linfoma	Historia clínica	Estadio	Ordinal	Interviniente cualitativa	Bajo grado = b	I, II
						Alto grado = a	III, IV
<b>Deshidrogenasa láctica (LDH)</b>	Enzima que nos indica la carga tumoral	Valor dado por la historia clínica	UI/L	Ordinal	Interviniente cualitativa	Alto riesgo = a	>480
						Bajo riesgo = b	≤480
<b>Presencia extraganglionares</b>	Lugar afectado por el linfoma fuera del ganglio	Dado por la historia clínica	PRESENCIA EG	Dicotómica	Interviniente cualitativa	Presente	Si
						Ausente	No

#### **4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se empleó en la investigación la técnica de revisión y junto con el filtrado de base de datos secundario.

#### **4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS**

El "Comité de Ética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma" aceptó el protocolo de investigación en el momento de su presentación.

Fue posible examinar una base de datos de pacientes que fueron hospitalizados en el departamento de oncología del hospital de estudio en 2017. Se escogieron 121 personas con diagnóstico de LCGBD. Una vez adquiridos los datos pertinentes para la investigación, se cargaron en una matriz de datos de Excel.

#### **4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Se emplea el nivel de medición ordinal en la variable edad, con valores como sigue:  $\leq 60$  años,  $>60$  años; se emplea el nivel de medición ordinal en la variable escala ECOG con los valores siguientes: alto riesgo y bajo riesgo. Se emplea el nivel de medición dicotómico para la variable estadio clínico, con los valores subsiguientes: ausentes y presentes; se emplea el nivel de medición ordinal para la variable LDH con los valores siguientes:  $\leq 480$ ,  $>480$  y al final se emplea el nivel de medición dicotómico para la variable sitios extraganglionares con los valores siguientes: presente, ausente. En el plan de análisis se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan Meier, que tiene en cuenta cinco variables intervinientes (edad, LDH, localizaciones extranodales, estadio y escala ECOG).

#### **4.7. ASPECTOS ÉTICOS**

La investigación no enfatizó de forma directa sobre los pacientes ni efectuó ninguna clase de procedimiento y, por tanto, no supone riesgo alguno para los participantes. La información procesada fue manejada exclusivamente por los autores, con la codificación de toda información que pudiera identificar al paciente. El estudio examinó con anterioridad por el "Comité de Ética de Investigación de la Universidad Ricardo Palma" y autorizado para ser realizado. (PG 166 – 2022), 501-GRPR-ESSSALUD-2023.

## CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. RESULTADOS

En la Tabla 1 se logra apreciar que para los grupos con índices HALP mayores a 12.1 y menores o iguales a 12.1, la edad mediana es de 65,0 (57,0-73,0) y 64,0 (55,0-73,0) años, respectivamente. La distribución por sexo muestra que el 48,8% de los participantes en el grupo con HALP >12.1 son masculinos, en comparación con el 68,3% en el grupo con HALP ≤12.1. En cuanto a la Escala ECOG, el 77,5% de los individuos en el grupo de HALP >12.1 tienen una puntuación de 0-1, frente al 41,0% en el grupo de HALP ≤12.1. La proporción de enfermedad extranodal es del 51,2% en el grupo con HALP >12.1 y del 68,3% en el grupo con HALP ≤12.1. Además, el 53,8% de los sujetos en el grupo con HALP >12.1 presentan síntomas B, en comparación con el 70,7% en el grupo con HALP ≤12.1. Los niveles de hemoglobina medianos son de 12,6 (11,6-14,1) en el grupo con HALP >12.1 y de 10,2 (8,9-10,9) en el grupo con HALP ≤12.1. La mediana de linfocitos es de 1675,0 (1215,0-2100,0) en el grupo con HALP >12.1, mientras que en el grupo con HALP ≤12.1 es significativamente menor, con 840,0 (550,0-1189,0).

**Tabla N° 1.** Características generales de acuerdo a grupos de comparación según el valor del índice HALP (>12.1 y ≤12.1)

	INDICE DE HALP		Total N=121
	>12.1 N=80	≤12.1 N=41	
Edad	65,0 (57,0-73,0)	64,0 (55,0-73,0)	64,0 (56,0-73,0)
Edad mayor a 60 años			
≤60	27 (33,8%)	16 (39,0%)	43 (35,5%)
>60	53 (66,3%)	25 (61,0%)	78 (64,5%)
Sexo			
Masculino	39 (48,8%)	28 (68,3%)	67 (55,4%)
Femenino	41 (51,2%)	13 (31,7%)	54 (44,6%)

Escala ECOG			
0-1	62 (77,5%)	16 (41,0%)	78 (65,5%)
2-4	18 (22,5%)	23 (59,0%)	41 (34,5%)
DHL			
<480	41 (51,2%)	9 (22,5%)	50 (41,7%)
>480	39 (48,8%)	31 (77,5%)	70 (58,3%)
Enfermedad			
Extranodal			
No	39 (48,8%)	13 (31,7%)	52 (43,0%)
Si	41 (51,2%)	28 (68,3%)	69 (57,0%)
Síntomas B			
No	37 (46,3%)	12 (29,3%)	49 (40,5%)
Si	43 (53,8%)	29 (70,7%)	72 (59,5%)
Infiltración			
Médula Ósea			
NO	75 (93,8%)	37 (90,2%)	112 (92,6%)
SI	5 (6,3%)	4 (9,8%)	9 (7,4%)
Estadio Clínico			
I-II	51 (64,6%)	20 (48,8%)	71 (59,2%)
III-IV	28 (35,4%)	21 (51,2%)	49 (40,8%)
Hemoglobina	12,6 (11,6-14,1)	10,2 (8,9-10,9)	11,7 (10,5-13,2)
Leucocitos	7180,0 (5890,0-9165,0)	8040,0 (5490,0-9450,0)	7780,0 (5720,0-9330,0)
Neutrófilos	4717,0 (3430,0-6305,0)	5600,0 (3870,0-7570,0)	5070,0 (3620,0-7030,0)
Linfocitos	1675,0 (1215,0-2100,0)	840,0 (550,0-1189,0)	1380,0 (940,0-1880,0)
Plaquetas	305526,3±109759,0)	400000,2±124614,0)	337538,1±122977,2)
Proteína C-reactiva	2,3 (1,0-6,5)	7,0 (4,2-9,4)	4,7 (1,8-8,2)
Albumina	3,9 (3,6-4,2)	3,0 (2,8-3,4)	3,6 (3,1-4,1)

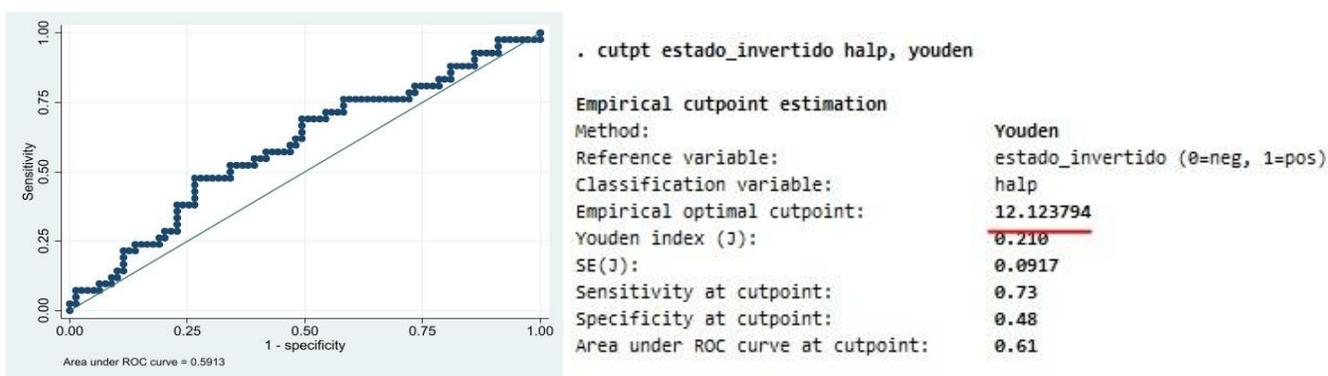
Respuesta al

Tratamiento

Desconocido	3 (3,8%)	4 (9,8%)	7 (5,8%)
EE	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)
PE	9 (11,3%)	11 (26,8%)	20 (16,5%)
RC	58 (72,5%)	21 (51,2%)	79 (65,3%)
RP	9 (11,3%)	5 (12,2%)	14 (11,6%)

HALP: Índice Hemoglobina x Albumina x Linfocito / Plaquetas; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Lactato deshidrogenasa; EG: Extraganglionar.

La figura 1 ilustra cómo se determinó el punto de corte ideal para el análisis de la curva ROC observando el valor más alto del índice de Youden. donde se mostrará un punto de corte HALP de 12,1 con una sensibilidad del 48% y una especificidad del 73%.



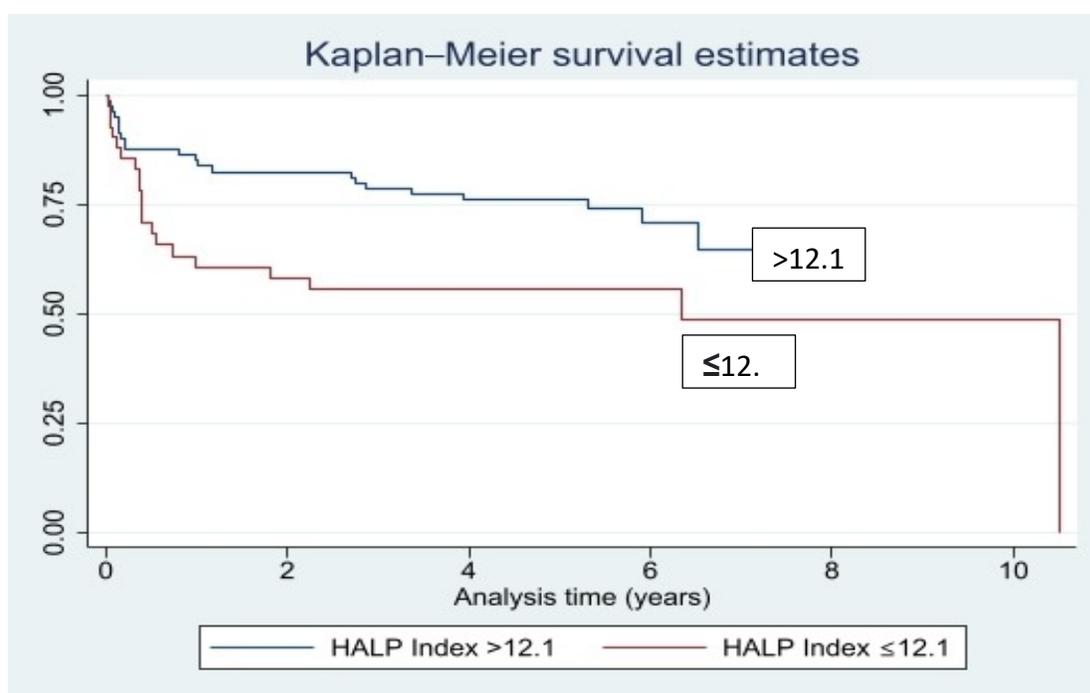
**Figura N° 1.** Curva ROC donde se estimó el punto de corte de HALP de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso

Con un valor de  $p=0,027$  y un HR de 2,00 (1,08 - 3,70), la Tabla 2 demostró que la población de pacientes con linfoma difuso de células B grandes que presentaban un índice HALP inferior a 12,1 tenían un riesgo de morir 2 veces mayor en comparación con los pacientes que tenían un HALP superior a 12,1.

**Tabla N° 2.** Análisis bivariado de Cox y HR de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso

	p	HR	95.0% CI para Exp(B)	
			Inferior	Superior
HALP $\leq$ 12.1	0,027	2,00	1,08	3,70
HALP $>$ 12.1		Ref.		

Para el evento de recaída, se realizó un análisis de estimación de supervivencia de Kaplan-Meier basado en el HALP de 12,1 (Figura 2). Se observa que los pacientes con un HALP  $>$  de 12,1 tenían una SG superior a los que tenían un HALP inferior; por lo tanto, la prueba Log-Rank indicó que era estadísticamente significativo ( $p = 0,027$ ).



**Figura N° 2.** Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso

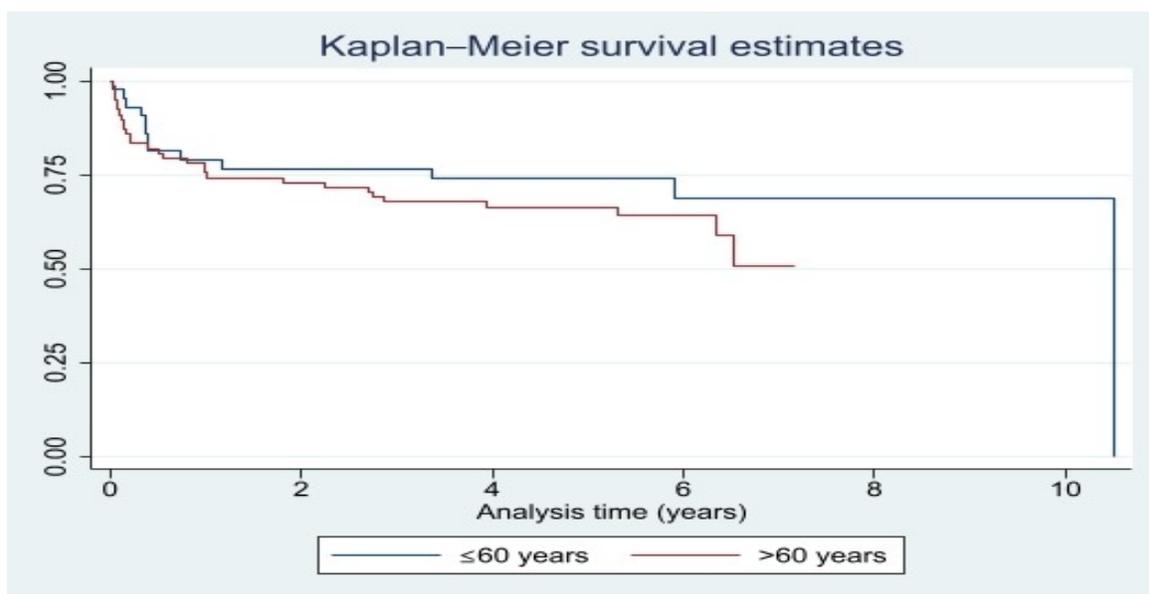
Con base en la Tabla 3, se observó que la población de pacientes que tenían  $>60$  años en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en 2017 tuvo 1.44 veces más riesgo de muerte en comparación con los pacientes que tenían  $\leq 60$  años; con un valor de  $p=0,291$  y un HR de 1,44 (0,73 - 2,82), mostrándose como un factor no significativo en la asociación entre la edad y la sobrevida de los pacientes diagnosticados con LCGBD. Sin embargo, se puede deducir

que la edad tiene poco efecto en el pronóstico de un paciente cuando se le diagnostica LCGBD.

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

	p	HR	95.0% CI para Exp(B)	
			Inferior	Superior
Edad (>60 años)	0,291	1,44	0,73	2,82
Edad (≤60 años)		Ref.		

Se aprecia un solapamiento de la SG entre los pacientes  $\leq 60$  años y los mayores, como puede verse en la figura 3 mediante el análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída con respecto a la edad de 60 años. Además, la prueba Log-Rank indica que esta diferencia no es significativa ( $p = 0,291$ ).



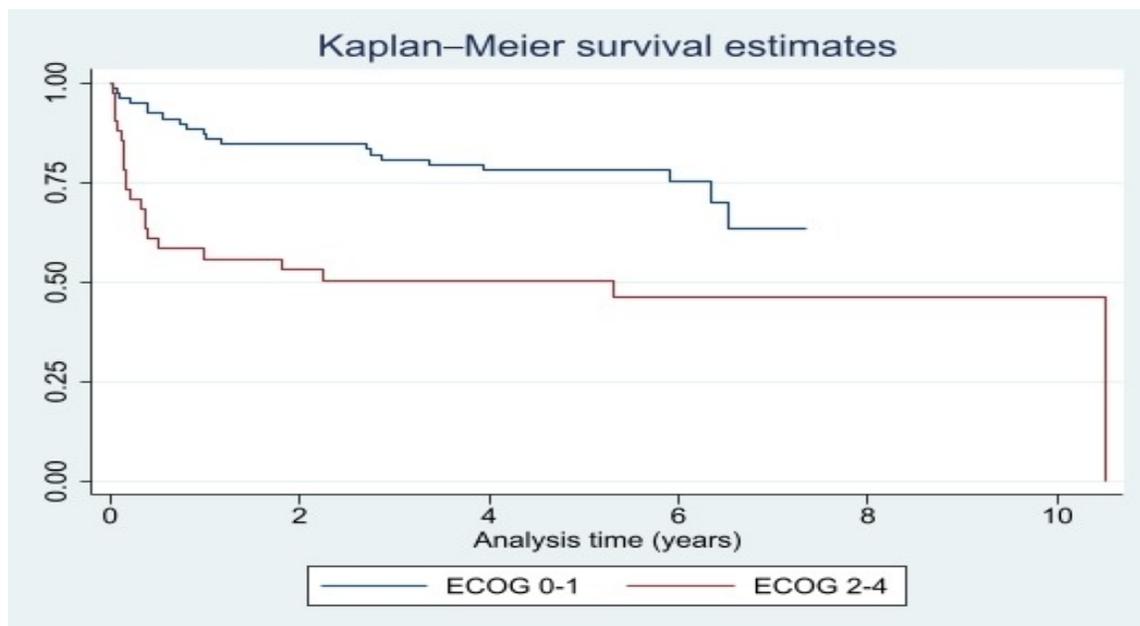
**Figura N° 3.** Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la edad de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso

Con un valor de  $p=0,001$  y un HR de 2,78 (1,50 - 5,14), se considera un factor de riesgo. La Tabla 4 muestra que, en la asociación entre la escala ECOG y la supervivencia de los pacientes diagnosticados con LCGBD, la población de pacientes con respecto a la escala ECOG de alto riesgo del Hospital Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante 2017 tuvo 2,78 veces más riesgo de muerte en comparación con los pacientes con escala ECOG de bajo riesgo.

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

	p	HR	95.0% CI para Exp(B)	
			Inferior	Superior
Escala ECOG (Alto Riesgo)	0,001	2,78	1,50	5,14
Escala ECOG (Bajo Riesgo)		Ref.		

Los pacientes de bajo riesgo tuvieron una SG mayor que los de alto riesgo, según el análisis de la Figura 4 de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída con respecto a la escala ECOG; además, la prueba de Log-Rank indica que esta diferencia es significativa ( $p = 0,001$ ).



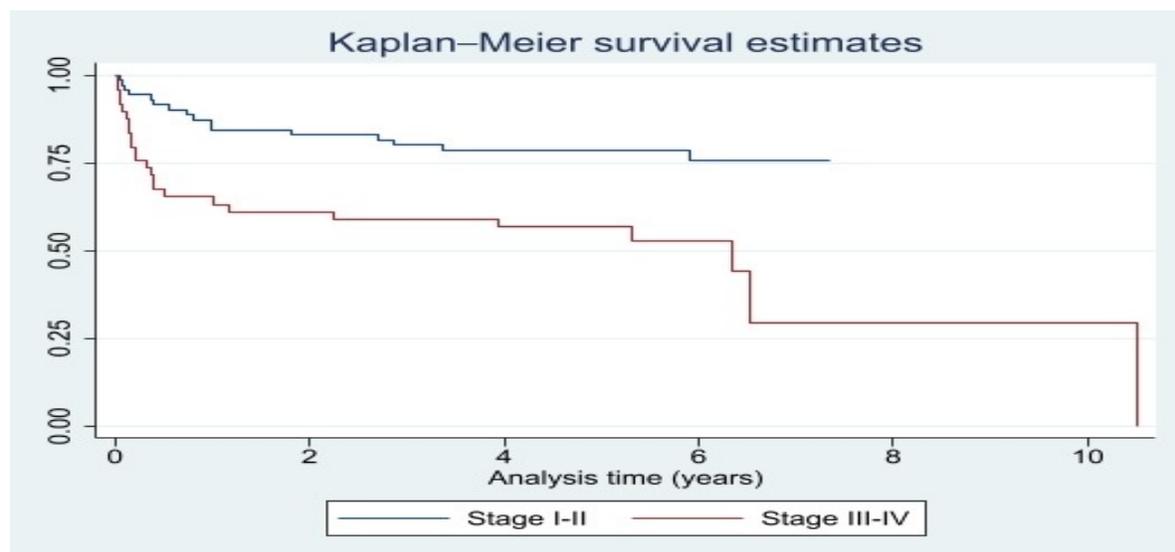
**Figura N° 4.** Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la escala ECOG de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso

Con un valor de  $p=0,001$  y un HR de 2,82 (1,50 - 5,33), se considera un factor de riesgo. La Tabla 5 muestra que, en la asociación entre el estadio clínico y la supervivencia de los pacientes diagnosticados con LCGBD, la población de pacientes con respecto a su estadio clínico de alto riesgo en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante 2017 tuvo 2,82 veces más riesgo de muerte en comparación con los pacientes con estadio clínico de bajo riesgo.

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

	p	HR	95.0% CI para Exp(B)	
			Inferior	Superior
Estadio Clínico (Alto Riesgo)	0,001	2,82	1,50	5,33
Estadio Clínico (Bajo Riesgo)		Ref.		

Además de ser estadísticamente significativo ( $p = 0,001$ ), la Figura 5 ilustra cómo el análisis de estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída con respecto al estadio clínico revela una SG mayor en los pacientes con estadio clínico de bajo riesgo en comparación con aquellos con estadio clínico de alto riesgo.



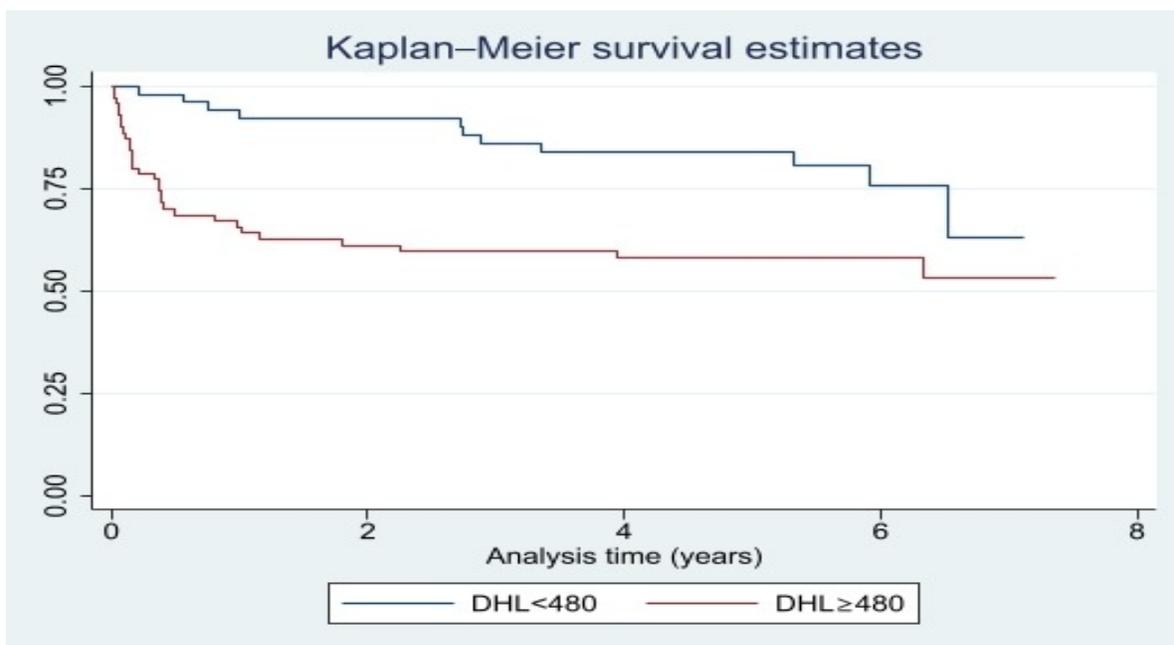
**Figura N° 5.** Estimación de supervivencia de Kaplan Meier del estadio clínico de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso

La Tabla 6 muestra que la población de pacientes con respecto a la láctica deshidrogenasa en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins atendidos en 2017 tuvo 2,49 veces más riesgo de muerte en comparación con los pacientes con LDH  $\leq 480$ ; con un valor de  $p=0,009$  y un HR de 2,50 (1,25 - 4,99), por lo que se considera un factor de riesgo. Esta asociación entre la deshidrogenasa láctica y la sobrevida de los pacientes diagnosticados de LCGBD es evidente.

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

	P	HR	95.0% CI para Exp(B)	
			Inferior	Superior
LDH (>480)	0,009	2,50	1,25	4,99
LDH ( $\leq 480$ )		Ref.		

Un examen de la estimación de la supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída con respecto a la LDH en la figura 6 muestra que los pacientes con LDH  $< 480$  tenían una SG superior en comparación con aquellos con LDH  $\geq 480$ ; además, la prueba Log-Rank indica que esta diferencia es significativa ( $p=0,009$ ).



**Figura N° 6.** Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la Deshidrogenasa láctica de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso

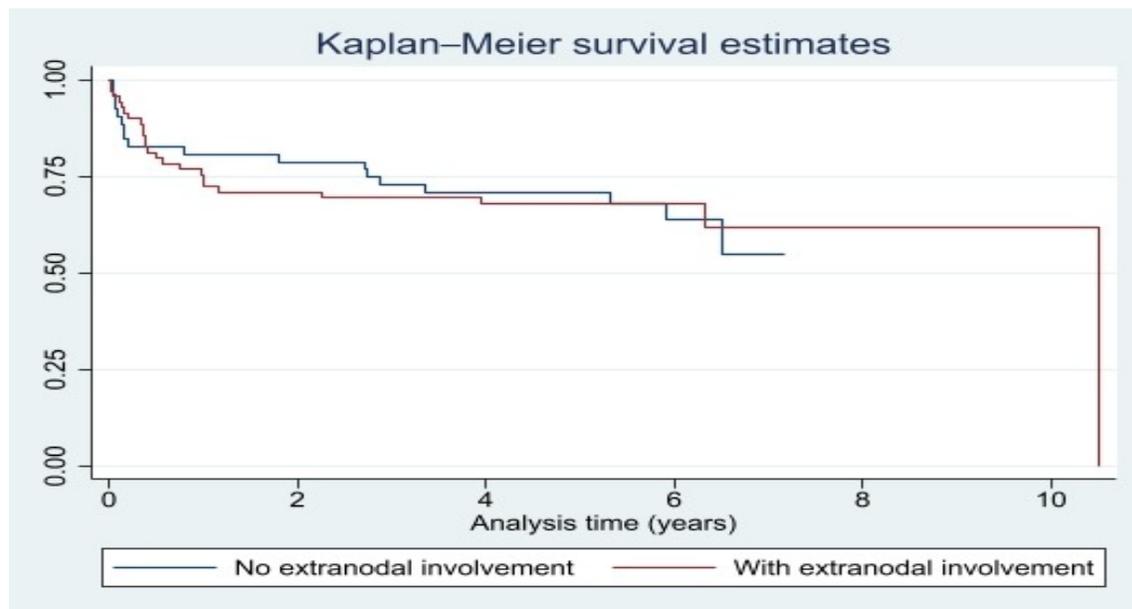
La tabla 7 muestra que la población de pacientes con tumores extranodales en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins atendidos en 2017 tuvo 0.98 veces más riesgo de muerte en comparación con los pacientes sin localización extranodal; con un valor de  $p=0,959$  y un HR de 0,98 (0,53 - 1,82), se considera que no es un factor de riesgo. Esta asociación entre la presencia de tumores extranodales y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de LCGBD es evidente.

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

	p	HR	95.0% CI para Exp(B)	
			Inferior	Superior
Presencia EG	0,959	0,98	0,53	1,82
Ausencia EG		Ref.		

Además, la prueba de Log-Rank ( $p = 0,959$ ) indica que el análisis de la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para el evento de recaída con respecto al sitio extranodal no

es significativo. La figura 7 ilustra que los pacientes sin localización extraganglionar tuvieron una SG superior en comparación con los que sí la tenían.



**Figura N° 7.** Estimación de supervivencia de Kaplan Meier de la presencia de tumores extraganglionares de los pacientes con diagnóstico de células grandes B difuso

**Tabla N° 8.** Análisis bivariado y multivariado del Índice HALP en la supervivencia de pacientes con linfoma

Variable	HR	Valor de <i>p</i>	HRa	Valor de <i>p</i>
HALP ( $\leq 12.1$ )	2,00 (1,08-3,70)	0,027	1,52 (0,76-3,02)	0,238
Edad >60	1,44 (0,73-2,82)	0,291		
Sexo (Femenino)	0,98 (0,53-1,81)	0,941		
Escala ECOG (2-4)	2,78 (1,50-5,14)	0,001	2,05 (0,92-4,54)	0,078

Estadio clínico (III-IV)	2,82 (1,50- 5,33)	0,001	2,50 (1,12- 5,54)	0,025
DHL (>480)	2,50 (1,25- 4,99)	0,009	1,73 (0,65- 4,59)	0,275
Enfermedad Extranodal (Si)	0,98 (0,53- 1,82)	0,959		

En la Tabla 8 se presenta el análisis bivariado y multivariado del índice HALP y otros factores pronósticos en la supervivencia de pacientes. En el análisis bivariado, el índice HALP ( $\leq 12.1$ ) se asoció significativamente con un mayor riesgo de mortalidad (HR=2,00; IC del 95%: 1,08-3,70;  $p=0,027$ ). Sin embargo, en el análisis multivariado, esta asociación no fue estadísticamente significativa (HR ajustado=1,52; IC del 95%: 0,76-3,02;  $p=0,238$ ), indicando que, después de ajustar por otros factores, el índice HALP podría no ser un predictor independiente de la supervivencia. Otros factores, como la Escala ECOG (2-4) y el Estadio Clínico (III-IV), mostraron una asociación significativa con un mayor riesgo de mortalidad en el análisis bivariado, con HR de 2,78 ( $p=0,001$ ) y 2,82 ( $p=0,001$ ), respectivamente, y mantuvieron su significancia en el análisis multivariado para el Estadio Clínico (III-IV) con un HR ajustado de 2,50 ( $p=0,025$ ). La deshidrogenasa láctica (DHL) mayor a 480 también se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en el análisis bivariado (HR=2,50;  $p=0,009$ ), aunque esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariado. La edad mayor a 60 años, el sexo femenino y la presencia de enfermedad extranodal no mostraron una asociación significativa con la supervivencia en ninguno de los análisis.

## 5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio encontró la relación entre el índice HALP y la sobrevida de los pacientes con LCGBD. Esta investigación es la segunda investigación en la literatura mundial que reporta esta relación, así como la primera en el continente americano.

Entre los modelos pronósticos desarrollados en LCGBD se encuentra el Índice Pronóstico Internacional (IPI), el cual analiza la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión utilizando como variables: edad, sexo, compromiso extranodal, estadio general y deshidrogenasa láctica. Es uno de los más comunes debido a que puede caracterizar a los pacientes, no obstante, ha mostrado limitaciones de predicción.<sup>(37)</sup> Por esta razón, en el 2014,

se propuso el NCCN-IPI, el cual, además de utilizar los marcadores del IPI, incluye la categorización del LDH, edad y las localizaciones específicas del linfoma. Con estos valores, y a diferencia del IPI, se ha reportado una mejor categorización de la supervivencia general (96% frente al 90% del IPI). Además, puede predecir la supervivencia tras el tratamiento con rituximab, brindando un panorama general del paciente y los posibles tratamientos a tomar.<sup>(38,39)</sup>

Respecto a los índices inflamatorios, los más usados para la determinación del estado de los pacientes con LCGBD y su supervivencia son el índice neutrófilos--linfocitos y el índice plaquetas--linfocitos, los cuales son considerados parámetros simples que permiten evaluar el estado inflamatorio de los pacientes, así como la supervivencia.<sup>(40)</sup> Su utilidad pronóstica es efectiva en conjunto con otros parámetros como la escala ECOG y el compromiso extraganglionar, principalmente en fases avanzadas de la afección.<sup>(40)</sup>

El índice de HALP es un indicador de inflamación, el cual toma los valores de la hemoglobina, la albúmina, los linfocitos y los trombocitos para obtener un valor estandarizado. Este índice ha sido empleado como una alternativa accesible para la predicción de diversas neoplasias como el cáncer gástrico<sup>(36)</sup>, cáncer colorrectal<sup>(36)</sup>, cáncer de próstata<sup>(16)</sup>, de cuello uterino<sup>(15)</sup> entre otros. Para la LCGBD, solo existe un estudio publicado en la literatura, el cual fue realizado por Perisa y sus colaboradores en Croacia.<sup>(12)</sup>

En los pacientes con LCGBD, se ha observado una relación entre esta enfermedad y la anemia. La etiopatología de la anemia en pacientes con esta neoplasia se ha asociado con diversos factores actuando en conjunto, como el daño a la médula ósea, fallos en el mecanismo de reutilización del hierro sérico para la formación de moléculas de hemoglobina y en otros casos, inefectividad de la enzima eritropoyetina, la cual se encarga de la renovación y la producción de eritrocitos.<sup>(41)</sup> La interleucina-6 es producida en exceso por las células tumorales, por lo que las consecuencias originadas por este incremento (reducción de la renovación linfocitaria) se encuentra asociada al mal pronóstico del linfoma de células grandes.<sup>(42)</sup> Cada uno de los casos muestran que la anemia más que un factor, es una consecuencia de los procesos de la misma enfermedad, estableciendo que valores generales de <10 g/dL puede ser considerado como factor pronóstico y de gravedad.<sup>(43)</sup>

En relación a la albúmina sérica, puede manifestarse de diversas maneras, siendo la más común la hipoalbuminemia, relacionada generalmente a la desnutrición. No obstante, la hipoalbuminemia se ha asociado a condiciones hepáticas, siendo un marcador inflamatorio incluso para otras condiciones como neoplasias sólidas. <sup>(44)</sup> Estudios específicos realizados sobre los valores de albúmina sérica han mostrado que esta guarda relación con la supervivencia en los pacientes diagnosticados con LCGBD, principalmente cuando se miden en un periodo de 90 días tras el diagnóstico confirmado, pudiendo extender su característica pronóstica a lo largo de un año. <sup>(43)</sup> La albúmina actúa como principal fuente de energía para las células que se encuentran en los alrededores de una lesión neoplásica por linfoma, así como de las células de defensa, razón por la que sus valores en sangre disminuyen. <sup>(44)</sup>

Por otro lado, la linfopenia en casos de LCGBD se ha asociado principalmente al incremento de las citocinas en la sangre producto de la neoplasia, siendo una de las principales la interleucina-6. <sup>(42)</sup> Esta sobreproducción causa la disminución de la producción de linfocitos, así como de otras moléculas como la hemoglobina y la albúmina, mencionadas anteriormente. <sup>(42)</sup> En los casos en los que se presentan compromiso extraganglionar, esto se manifiesta de manera más agresiva, agravando la condición y convirtiéndose en un factor de riesgo, principalmente cuando los valores de HALP se encuentran bajos, tal como se muestra en los hallazgos encontrados en la presente investigación. <sup>(46)</sup>

En relación a la trombocitopenia en pacientes con LCGBD, estos pueden verse disminuidos debido a la destrucción causadas por diversos anticuerpos estructuralmente anormales como consecuencia de la trombocitopenia inmune, consecuencia del linfoma. <sup>(47)</sup> Como indicador independiente, se ha asociado a la supervivencia en pacientes con LCGBD antes del tratamiento con quimioterapias, principalmente cuando sus valores son mayores a  $\leq 157 \times 10^9/L$  <sup>(48)</sup>, sin embargo, otras investigaciones han expuesto la irrelevancia de este factor respecto a la enfermedad LCGBD, por lo que aún es controversial la participación de este factor. <sup>(49)</sup>

Los resultados expuestos en el actual estudio han mostrado que los pacientes con HALP menor a 12.1, presentaron el doble de probabilidad de morir en relación con aquellos con un índice HALP mayor a 12.1. Este hallazgo comprado al indicado por Perisa et al., quienes

señalaron que los pacientes con índice HALP menor a 20.8 presentaban un peor pronóstico en lo que respecta a la sobrevida global. Los pacientes que lograron sobrevivir a la enfermedad fueron aquellos que presentaron un valor HALP por encima de 20.8 lograron responder al tratamiento de manera óptima por sobre aquellos que presentaron un valor menor. <sup>(12)</sup> Estos resultados confirman el valor pronóstico del índice HALP como indicador de estado y sobrevida en pacientes con LCGBD, siendo este poco costoso y fácil de obtener. Asimismo, tiene un gran potencial para la determinación de supervivencia en pacientes antes y durante el tratamiento, así como para analizar posibles recaídas, sobre todo en zonas donde los exámenes computarizados sean inaccesibles o muy costosos para ser cubiertos por los pacientes.

En relación a la edad y la sobrevida de los pacientes con LCGBD del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el presente estudio ha reportado que los pacientes menores de 60 años tienen una mayor opción de sobrevivir, sin embargo, el análisis univariado muestra que no es un factor relacionado a la enfermedad. Esto puede deberse esta neoplasia no se encuentra relacionada a la edad. No obstante, esto no descarta que la edad no influya de alguna manera sobre la supervivencia, sino que puede actuar como un factor catalizador entre otros factores de riesgo y la enfermedad.

En relación a la escala ECOG y la sobrevida de los pacientes con LCGBD del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el presente estudio ha reportado que los pacientes que se encontraban en la categoría de bajo riesgo tienen asociación a sobrevida ya que tienen menos probabilidad de fallecer, mismos datos que la catalogan como un factor protector. Estos datos muestran que la calidad de vida del paciente influye en la supervivencia del mismo. A mayor cantidad de atenciones, mayor es la dependencia del mismo a familiares o intervención médica constante. La sintomatología de esta neoplasia muchas veces condiciona al paciente a depender en parte para algunas actividades, esto de acuerdo al estadio en el que se encuentre (en el caso de inflamación de los ganglios o cuando se presenta compromiso extraganglionar, tumoraciones extraganglionares, fiebres, cansancio, pérdida de masa corporal, etc.), y en algunos casos, puede influir en la aparición de otras enfermedades oportunistas que se manifiestan tras el tratamiento aplicado (quimioterapia, radioterapia entre otros). <sup>(37)</sup>

En relación al estadio clínico y la supervivencia de los pacientes del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el presente estudio reporta que los pacientes de bajo riesgo presentaron el doble de probabilidad de sobrevivir a la enfermedad, de acuerdo al análisis univariado. Asimismo, fue categorizado como factor de riesgo significativo de acuerdo a los resultados de la prueba de Log-Rank, así como tras el análisis multivariado junto a otros factores. Estos resultados son semejantes en parte a los reportados por Perisa et al., quienes reportaron que los valores bajos del índice HALP en pacientes avanzados y con una respuesta deficiente a la enfermedad se encuentran vinculados a estadios clínicos desfavorables, independientemente de otros índices usados para esta enfermedad, como el IPI. <sup>(12)</sup> Estos datos confirman que el estadio clínico de una enfermedad influye sobre la supervivencia de los pacientes con esta afección, y que esta, junto con el índice HALP, pueden ser consideradas como opciones eficientes y menos costosas para determinar el estadio de un paciente con LCGBD, dado que son factores de riesgo. Esta última tendencia no solo se muestra en esta enfermedad, sino en otras neoplasias como el cáncer cervical, observándose un índice HALP bajo cuando existe la presencia de tumores grandes, tal como lo mencionan Guo et al. en su estudio. <sup>(13)</sup>

En relación a la deshidrogenasa láctica y la supervivencia de los pacientes del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, los resultados del presente estudio muestran que los pacientes con valores bioquímicos menores o iguales a 480 presentaron doble probabilidad de sobrevivir a esta enfermedad. Asimismo, fue considerado como factor de riesgo y significativo tras la aplicación de la prueba de Log-Rank. <sup>(17)</sup> La deshidrogenasa láctica es un parámetro que generalmente indica daño celular, y cuando se encuentra en valores muy elevados, puede ser empleado como marcador tumoral para ciertos grupos de neoplasias.

Por otro lado, en relación a la existencia de compromiso extraganglionar y la supervivencia de los pacientes con LCGBD, los hallazgos del estudio muestran que los pacientes que no tuvieron compromiso extraganglionar ven incrementada el 2% su posibilidad de sobrevivir en comparativa con los pacientes con compromiso extraganglionar.

## **LIMITACIONES**

Las principales limitaciones del estudio estaban relacionadas sobre todo con su carácter retrospectivo, ya que para analizar los resultados se accedió a los datos de las historias clínicas de los pacientes. Ello conllevaba la posibilidad de una colocación incorrecta de los datos o la omisión de determinados datos. Otra limitación fue la cantidad de pacientes evaluados.

## **CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1. CONCLUSIONES**

- Un índice HALP > 12.1 exhibe un valor estadísticamente significativo en la sobrevida de los pacientes con LCGBD que ingresaron en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en 2017.
- Los pacientes con LCGBD que fueron atendidos en 2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins no mostraron correlación entre la edad y la supervivencia
- Se ha demostrado que las puntuaciones de riesgo ECOG de los pacientes con LCGBD que ingresaron en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en 2017 están relacionadas con su sobrevida. Pacientes con ECOG bajo tenían mejor sobrevida en comparación con el otro grupo.
- Los pacientes con LCGBD que fueron atendidos en 2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins tenían más probabilidades de sobrevivir si se encontraban en un estadio clínico de bajo riesgo.
- Los valores de deshidrogenasa láctica de 480 o menos están vinculados a mejorar la sobrevida en individuos con LCGBD que fueron atendidos en 2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Según los datos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en 2017, los pacientes con LCGBD no tienen una correlación entre la ausencia de tumores extraganglionares y la supervivencia.

### **6.2. RECOMENDACIONES**

- Se sugiere efectuar estudios prospectivos que validen el índice HALP en pacientes con LCGBD, con el fin de conseguir un valor estandarizado para estos pacientes.
- Se recomienda realizar investigaciones prospectivas que evalúen la efectividad del índice de HALP en pacientes con recaída para la neoplasia LCGBD.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cárdenas J, Martínez C, Arteaga A. Linfoma No-Hodgkin Intraoral. Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque [Internet]. 2017 [citado el 26 de diciembre de 2022];3(1):30–2. Disponible en: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/78>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide [Internet]. 2013. [citado el 15 de diciembre de 2016] ;Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
3. 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 [Internet]. 2017 [citado el 21 de diciembre de 2022];34(3):551. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342017000300024](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000300024)
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. Who classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
5. Laurini J, Perry A, Boilesen E, Diebold J, Maclennan K, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. Blood [Internet]. 2012;120(24):4795–801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23086753/>
6. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol [Internet]. 2010;28(14):2373–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2493>

7. Rios M, Baltazar S, Sotomayor G, Nava W, Ávila L, Garza J. Impacto del Índice Neutrófilo/Linfocito en el pronóstico de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B tratados con R-CHOP como primera línea. *Revista Hematología* [Internet]. 2022 [citado el 21 de diciembre de 2022];26(2):46–52. Disponible en: <http://www.revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/349>
8. Beltran B, Aguilar C, Quiñones P, Morales D, Chavez J, Sotomayor E, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2016 [citado el 30 de diciembre de 2022];57(1):58–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926063/>
9. Kim DH, Baek JH, Chae YS, Kim Y-K, Kim HJ, Park YH, et al. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* [Internet]. 2007 [citado el 30 de diciembre de 2022];21(10):2227–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17554383/>
10. Long Y, Zhang Y, Ni L, Yuan X, Liu Y, Tao J, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in neoadjuvant chemotherapy for solid tumors: A PRISMA-compliant meta-analysis: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 [citado el 30 de diciembre de 2022];100(29):e26202. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/07230/Prognostic\\_value\\_of\\_platelet\\_to\\_lymphocyte\\_ratio.1.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/07230/Prognostic_value_of_platelet_to_lymphocyte_ratio.1.aspx)
11. Martínez F, Acosta S, Cobián C. Supervivencia libre de progresión de cáncer pulmonar de células no pequeñas en pacientes vacunados con CIMAvax-EGF. *Medisan* [Internet]. 2015 [citado el 26 de diciembre de 2022];19(12):1485–91. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192015001200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200007)

12. Periša V, Lucijanić M Mrđenović S, Laslo D. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is a novel prognostic factor for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics - Volume 18 - Issue 3 - April-June 2022*.
13. Guo Y, Shi D, Zhang J, Mao S, Wang L, Zhang W, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is a novel significant prognostic factor for patients with metastatic prostate cancer undergoing cytoreductive radical prostatectomy. *J Cancer [Internet]*. 2019 [citado el 21 de diciembre de 2022];10(1):81–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/jca.27210>
14. Leetanaporn K, Hanprasertpong J. Predictive value of the hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet (HALP) index on the oncological outcomes of locally advanced cervical cancer patients. *Cancer Manag Res [Internet]*. 2022; 14:1961–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S365612>
15. Guo Y, Shi D, Zhang J, Mao S, Wang L, Zhang W, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is a novel significant prognostic factor for patients with metastatic prostate cancer undergoing cytoreductive radical prostatectomy. *J Cancer [Internet]*. 2019 [citado el 30 de diciembre de 2022];10(1):81–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/jca.27210>
16. Chen Y, Zhang Z, Fang Q, Jian H. Prognostic impact of platelet-to-lymphocyte ratio on diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Cancer Cell Int [Internet]*. 2019;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12935-019-0962-3>
17. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst [Internet]*. 2014 [citado el 30 de diciembre de 2022];106(6):dju124. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24875653/>

18. Morton L, Wang S, Devesa S, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* [Internet]. 2006; 107(1):265–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150940/>
19. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, Delabie J, Gascoyne RD, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011;29(2):200–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.30.0368>
20. Ottensmeier C, Stevenson F. Isotype switch variants reveal clonally related subpopulations in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2000 [citado el 31 de diciembre de 2022];96(7):2550–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001910/>
21. Slack G, Steidl C, Sehn L, Gascoyne R. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *Br J Haematol* [Internet]. 2014;167(5):608–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13085>
22. Hu S, Xu-Monette Z, Balasubramanyam A, Manyam G, Visco C, Tzankov A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood* [Internet]. 2013;121(14):2715–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-10-461848>
23. Choi W, Weisenburger D, Greiner T, Piris M, Banham A, Delabie J, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2009 [citado el 31 de diciembre de 2022];15(17):5494–502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19706817/>

24. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation *Nature*, 2008, 454, pp. 428-435.
25. Greten F, Grivennikov S. Inflammation, and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity* [Internet]. 2019 [citado el 31 de diciembre de 2022];51(1):27–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31315034/>
26. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2009 [citado el 31 de diciembre de 2022];12(3):223–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318937/>
27. Bindea G, Mlecnik B, Fridman W-H, Pagès F, Galon J. Natural immunity to cancer in humans. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2010 [citado el 31 de diciembre de 2022];22(2):215–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207124/>
28. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-44.
29. Coussens L, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860-7.
30. Coffelt S, de Visser K. Cancer: Inflammation lights the way to metastasis. *Nature*. 2014;507:48-9.
31. Fan L, Wang R, Chi C, Cai W, Zhang Y, Qian H, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the combined clinical outcome after sequential therapy with abiraterone and docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Prostate* [Internet]. 2017;78(4):250–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285775/>

32. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferraldeschi R, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 [citado el 31 de diciembre de 2022];26(4):750–5. Disponible en: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)31457-7/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)31457-7/fulltext)
33. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2012 [citado el 31 de diciembre de 2022];62(4):243–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539238/>
34. Liu X, Meng QH, Ye Y, Hildebrandt MAT, Gu J, Wu X. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. *Carcinogenesis* [Internet]. 2015;36(2):243–8. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/25524924>
35. Caro J, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* [Internet]. 2001 [citado el 31 de diciembre de 2022];91(12):2214–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11413508/>
36. Peng D, Zhang C-J, Tang Q, Zhang L, Yang K-W, Yu X-T, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin and albumin levels and lymphocyte and platelet counts (HALP) in patients with renal cell carcinoma after nephrectomy. *BMC Urol* [Internet]. 2018 [citado el 31 de diciembre de 2022];18(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544476/>
37. Ollila T, Olszewski. Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. *Curr Treat Options Oncol*. [Internet] 2018 [citado el 5 de enero de 2023]; 19(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6294323/>

38. Zhou Z, Sehn L, Rademaker A, Gordon L, LaCasce A, Crosby A, Vanderplas A, Zelenets A, Abel G, Rodriguez A, Nademanee A, Kaminski A, Czuczman M, Millenson M, Niland J, Gascoyne R, Connors J, Friedberg J, Winter J. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. [Internet] 2014 [citado el 5 de enero de 2023]; 123(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5527396/>
39. Hong K, Kim S, Chang M, Kim J, Yong J, Seok J, Hyun D, Sik W, Rok Y, Kang H, Eom H, Oark Y, Won J, Mun Y, Kim H, Kwon J, Kong J, Oh S, Lee S, Bae S, Yang D, Jun H, Lee H, Yun H, Lee S, Kim M, Yi J, Lee J, Kim W, Suh C. Improved prognostic stratification using NCCN- and GELTAMO-international prognostic index in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. [Internet] 2017 [citado el 5 de enero de 2023]; 8(54). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696172/>
40. Han Y, Quin Y, Hee X, Yang J, Lui P, Zhang C, Zhou L, Ghi L, Sunn Y, Shi k. Prognostic significance of inflammatory indicators for advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *中华医学杂志* [Internet] 2018 [citado el 5 de enero de 2023]; 98(16). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747314/>
41. Clausen M, Maurer M, Pilgaard S, Larsen T, Himmelstrup B, Ronnov D, Link B, Feldman A, Slager S, Nowakowski G, Thompson C, Trollund P, Madsen J, Pedersen R, Sonderskov J, Cerhan J, Norgaard M, D'Amore F. Pretreatment Hemoglobin Adds Prognostic Information To The NCCN-IPI In Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Anthracycline-Containing Chemotherapy. *Clin Epidemiol*. [Internet] 2019 [citado el 5 de enero de 2023]; 11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6861518/>
42. Shiroshita K, Kikuchi T, Okayama M, Kasahara H, Kamiya T, Shimizu T, Kurose N, Masaki Y, Okamoto S. Interleukin-6-producing Intravascular Large B-cell

Lymphoma with Lymphadenopathy Mimicking the Histology of Multicentric Castleman Disease. *Intern Med.* [Internet] 2020 [citado en el 5 de enero de 2022]; 59(23). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7759707/>

43. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, Koyama M, Koyama S, Ishii Y, Numata A, Yamamoto W, Motohashi K, Magihara M, Nakajima H. Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Turk J Haematol.* [Internet] 2018 [citado el 5 de enero de 2023]; 35(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110437/>
44. Kaneko H, Shimura K, Yoshida M, Matsumoto Y, Kobayashi T, Uchiyama H, Kuroda J, Taniwaki M. Serum Albumin Levels Strongly Predict Survival Outcome of Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Rituximab-Combined Chemotherapy. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* [Internet] 2022 [citado el 5 de enero de 2023]; 16(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9339123/>
45. Oren K, Stauffer T, Frederiksen H, Just P, Iachina M, Póvoa P, Godinho F, Longberg S, Benny R, Kjolseth J, Gorm T, Chen M, Coia J, Jelcic J. Impact of C-reactive protein and albumin levels on short, medium, and long term mortality in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Med.* [Internet] 2022 [citado el 5 de enero de 2023]; 54(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8896183/>
46. Bhethanabhotla S, Tiwari A, Sharma M, Vishnubhatla S, Bakhshi S. Prognostic Significance of IL-6 in Hodgkin Lymphoma. *Indian J Pediatr.* [Internet] 2019 [citado el 5 de enero de 2023]; 86(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30830568/>
47. Lu Rong, Li Q, Chen S, Ye X. Chemotherapy-induced thrombocytopenia and platelet transfusion in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Transl Cancer Res*

[Internet] 2020 [citado el 5 de enero de 2023]; 9(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8798421/>

48. Chen H, Qin Y, Yang J, Liu P, He X, Zhou S, Zhang C, Gui L, Yang S, Shi Y. The pretreatment platelet count predicts survival outcomes of diffuse large B-cell lymphoma: An analysis of 1007 patients in the rituximab era. *Leu Resk.* [Internet] 2021 [citado el 5 de enero de 2023]; 110. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34598076/>
49. Nakayama S, Matsuda M, Adachi T, Sueda S, Ohashi Y, Awaji S, Hashimoto S, Matsumura I. 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* [Internet] 2018 [citado el 5 de enero de 2023]; 30(5). <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09537104.2018.1499889>
50. Salvatierra R (2021). *Asociación entre índice plaqueta/linfocito y la sobrevida de pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso del hospital Edgardo rebagliati martins entre enero 2010 a diciembre 2012.* Repositorio institucional URP. <https://hdl.handle.net/20.500.14138/4302>

## ANEXOS

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



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

---

#### ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “Impacto del índice HALP en la sobrevida de pacientes con linfoma difuso de células grandes B del Hospital Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el año 2017, Lima Perú”, 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 Ernesto Beltran Garate**  
ASESOR DE LA TESIS



---

**DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS**  
DIRECTOR DE TESIS

Lima, 19/11/2022

## 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  
Unidad 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, Ismael Mendoza Mendoza 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 y mentoría** para superar los POSIBLES puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y ver que cumplan con la metodología establecida y la calidad de la tesis y el artículo derivado de la tesis.
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,

Brady Beltran

Lima, 02 de Noviembre de 2022

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



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

53 años  
1969-2022

Facultad de Medicina Humana  
Manuel Huamán Guerrero

Oficio electrónico N°2127 -2022-FMH-D

Lima, 01 de diciembre de 2022.

Señor  
**ISMAEL MENDOZA MENDOZA**  
Presente. -

## ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "IMPACTO DEL ÍNDICE HALP EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ATENDIDOS DURANTE EL AÑO 2017, LIMA PERÚ", desarrollado en el contexto del IX Curso Taller de Titulación por Tesis Modalidad Híbrida para Internos y Pre Internos 2022, Grupo N°01, presentado ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por Acuerdo de Consejo de Facultad N°249-2022-FMH-D, de fecha 01 de diciembre de 2022.

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

Sin otro particular.

Atentamente,



  
**Mg. Hilda Jurupe Chico**  
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  
Lima 33 - Perú / [www.urp.edu.pe/medicina](http://www.urp.edu.pe/medicina) | Anexo: 6010

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



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año de la unidad, la paz y el desarrollo"

CARTA N° 501 -GRPR-ESSALUD-2023

Lima, 22 MAY 2023

Alumno de la Facultad de Medicina - URP  
**ISMAEL MENDOZA MENDOZA**  
Investigador Principal

Señor Doctor  
**BRADY BELTRÁN GARATE**  
Co Investigador Responsable  
Presente.-

Asunto: **APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

De mi consideración:

Mediante la presente se da respuesta a la solicitud de revisión y aprobación del Proyecto de Investigación observacional titulado: "IMPACTO DEL ÍNDICE HALP EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ATENDIDOS DURANTE EL AÑO 2017, LIMA PERÚ" VER1.0 (24/04/23).

Al respecto, manifestarle que el presente proyecto ha sido evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el cual vela por el cumplimiento de las directrices metodológicas y éticas correspondientes, y por la Directiva N°03-IETSI-ESSALUD-2019 "Directiva que Regula el Desarrollo de la Investigación en Salud".

En ese sentido, la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati, manifiesta su **Aprobación y Autoriza la Ejecución** del presente proyecto de investigación en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Así mismo, una vez ejecutado y concluido el proyecto, deberá presentar el Informe Final, a la Oficina de Investigación y Docencia, para conocimiento y fines correspondientes.

Sin otro en particular, quedo de usted.

Atentamente.



  
RED PRESTACIONAL REBAGLIATI  
Dr. RAMIRO NORIEGA CARBAJAL NICHÓ  
CMP 23614  
GERENTE

RNCN/jscv/rdm  
C.c. Archivo

Área	Año	Correlativo
832	2023	027

www.essalud.gob.pe

Av. Rebagliati N° 490  
Jesús María  
Lima 11 - Perú  
Tel.: 265-4901



## ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



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

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

### ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada **“Impacto del índice HALP en la sobrevida de pacientes con linfoma difuso de células grandes B del Hospital Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el año 2017, Lima Perú”**, que presenta el Joven **ISMAEL MENDOZA MENDOZA** para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

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

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



Mg. José Manuel Vela Ruiz  
PRESIDENTE



M.C. Ericson Leonardo Gutierrez Ingunza  
MIEMBRO



Dr. Miguel Angel Pinillos Portella  
MIEMBRO



Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas  
Director de Tesis



Mg. Brady Ernesto Beltrán Garate  
Asesor de Tesis

Lima, 01 de Marzo del 2024

## ANEXO 6: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
MANUEL HUAMÁN GUERRERO

### IX CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS – MODALIDAD HÍBRIDA

## CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el señor:

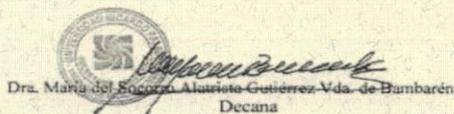
### ISMAEL MENDOZA MENDOZA

Ha cumplido con los requisitos del Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida, durante los meses de octubre, noviembre, diciembre 2022 - enero y febrero 2023 con la finalidad de desarrollar el proyecto de tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis: “**IMPACTO DEL ÍNDICE HALP EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ATENDIDOS DURANTE EL AÑO 2017, LIMA PERÚ**”.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva, según Acuerdo de Consejo Universitario N°0287-2023, que aprueba el IX Curso Taller de Titulación por Tesis – Modalidad Híbrida.

Lima, 01 de marzo de 2023.

  
Dr. Leon de la Cruz Vargas  
Director del Curso Taller

  
Dra. María del Socorro Alvarado Gutiérrez Vda. de Bumbaren  
Decana

## ANEXO 7: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Descripción del Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Indicadores	Metodología	Población y Muestra	Técnicas e Instrumentos	Técnica y Análisis de Datos
¿Existe relación entre el índice HALP y la sobrevida en los pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el servicio de oncología en los años 2017?	<b>Objetivo General</b>	<b>Hipótesis General</b>			<b>Tipo de Investigación</b>	Se contempló 121 pacientes para la población, que recibieron diagnóstico y terapia entre enero a diciembre del año 2017 con LCGBD del Servicio de Oncología Médica del hospital Edgardo Rebagliati Martins.	Se empleó en la investigación la técnica de revisión y junto con el filtrado de base de datos secundario.	Se utilizó estadística descriptiva para presentar información clinicopatológica. El método de Kaplan-Meier se utilizó para generar curvas de sobrevida univariada para el análisis de sobrevida; las curvas fueron comparadas utilizando el test log-Rank. Los modelos de sobrevida multivariados se construyeron utilizando la técnica de regresión de Cox. Los resultados del modelo de Cox se describieron como la relación de riesgo (HR) con un intervalo de confianza del 95 %. Los resultados de p fueron considerados significativos siempre que fueran menores a 0.05. El programa estadístico Stata se utilizó para obtener cálculos y gráficos.
	Establecer la asociación entre el índice HALP y la sobrevida de pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en los años 2017.	Existe asociación entre el índice HALP y la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante en el año 2017, Lima Perú.	Sobrevida global del paciente años indicador	Años	Observacional analítico retrospectivo			
	<b>Objetivos Específicos</b>				<b>Diseño</b>			
	Establecer la asociación entre la edad y la sobrevida de pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el año 2017.		Índice hemoglobina, albúmina, linfocitos, plaquetas (HALP)	Índice HALP	Diseño no experimental			
	Establecer la asociación entre la escala ECOG y la sobrevida en pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el año 2017.		Edad	Años				
	Establecer la asociación entre el estadio clínico y la sobrevida en pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el año 2017.		Escala EGO	Bajo riesgo/Alto riesgo				
Establecer la asociación entre el valor de deshidrogenasa láctica relación y la sobrevida en pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en los años 2017.		Estadio clínico	Bajo grado/Alto grado					
Establecer la asociación entre la presencia de tumores extraganglionares y la sobrevida en pacientes con LCGBD del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el año 2017.		LDH	IU/L					
			Presencia extraganglionar	Presencia extraganglionar				

## ANEXO 8: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Tipo de variable relación	Categoría o unidad	Valor de categoría
<b>Índice HALP</b>	Índice inflamatorio que consiste en hemoglobina, albúmina, linfocitos y plaquetas	Conteo registrado en la historia clínica	Índice hemoglobina Albúmina Linfocito plaqueta	Ordinal	Independiente cuantitativa	Alto = a	>12,1
						Bajo = b	≤12,1
<b>Sobrevida global (SG)</b>	Tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la enfermedad y la fecha de defunción	Meses registrados en la historia clínica	Meses	De razón	Dependiente cuantitativa		
<b>Edad</b>	Tiempo de vida de una persona	Años registrados en la historia clínica	Años	Ordinal	Interviniente cualitativa	Alto riesgo = a	>60 años
						Bajo riesgo = b	≤60 años
<b>Escala ECOG</b>	Escala que permite evaluar la calidad de vida de un paciente diagnosticado con cáncer	Datos de la ficha de registro	Escala ECOG	Ordinal	Interviniente cualitativa	Bajo riesgo = b	0,1
						Alto riesgo = a	2,3,4
<b>Estadio clínico</b>	Etapa en la que se encuentra la evolución del linfoma	Historia clínica	Estadio	Ordinal	Interviniente cualitativa	Bajo grado = b	I, II
						Alto grado = a	III, IV
<b>Deshidrogenasa láctica (LDH)</b>	Enzima que nos indica la carga tumoral	Valor dado por la historia clínica	UI/L	Ordinal	Interviniente cualitativa	Alto riesgo = a	>480
						Bajo riesgo = b	≤480
<b>Presencia extraganglionares</b>	Lugar afectado por el linfoma fuera del ganglio	Dado por la historia clínica	PRESENCIA EG	Dicotómica	Interviniente cualitativa	Presente	Si
						Ausente	No

## **ANEXO 9: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADO**

### **FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**SIGLAS DE NOMBRES:**

**SEXO:**

**EDAD:**

**FECHA DE DIAGNOSTICO:**

**FECHA DE FALLECIMIENTO O DE ULTIMO CONTROL:**

**CANTIDAD DE HEMOGLOBINA:**

**CANTIDAD DE ALBÚMINA:**

**CANTIDAD DE LINFOCITOS:**

**CANTIDAD DE PLAQUETAS:**

**ESCALA ECOG:**

**VALOR DE LDH:**

**ESTADÍO CLÍNICO:**

**PRESENCIA EXTRAGANGLIONAR:**

**ANEXO 10: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP**

CL	CM	CN	CP	CQ	CR	CS	CT	CX	CZ
cd_edad	cd_sexo	cd_ecog	cd_ec	cd_extran	cd_hb	cd_alb	cd_leuc	cd_plaq	cd_dhl
>60	M	0-1	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1	I-II	No	<12	<4	4500-10000	<150000	>480
<60	M	0-1	I-II	No	>12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	0-1	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	0-1	III-IV	No	>12	<4	>10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1	I-II	Si	<12	<4	<4500	150000-400000	<480
>60	F	2-4	I-II	No	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1	I-II	No	>12	>4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	F	2-4	III-IV	Si	<12	<4	>10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1	I-II	Si	>12	<4	4500-10000		>480
<60	M	0-1	I-II	No	>12	>4	>10000	>400000	<480
>60	M	2-4	III-IV	No	>12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	M	0-1	I-II	Si	>12		4500-10000	150000-400000	>480
<60	M	0-1	III-IV	No	>12	>4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	M	2-4	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	2-4	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	M	0-1	III-IV	Si	>12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	2-4	III-IV	No	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	F	0-1	I-II	Si	>12	<4	4500-10000	>400000	<480
>60	F	0-1	III-IV	No	>12		4500-10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1	III-IV	No	<12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	F	0-1	I-II	No	>12	<4	4500-10000	150000-400000	>480

CL	CM	CN	CP	CQ	CR	CS	CT	CX	CZ
cd_edad	cd_sexo	cd_ecog	cd_ec	cd_extran	cd_hb	cd_alb	cd_leuc	cd_plaq	cd_dhl
>60	M	0-1	I-II	No	>12		4500-10000	150000-400000	<480
>60	F	0-1	I-II	Si	<12	>4	4500-10000	>400000	<480
>60	F	0-1	I-II	No	>12	>4	>10000	>400000	<480
<60	F	0-1	III-IV	Si	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	0-1	I-II	No	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	F	0-1	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
>60	F	2-4	I-II	Si	>12	<4	<4500	150000-400000	>480
<60	M	0-1	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	>400000	<480
>60	F	0-1	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	<150000	<480
<60	F	0-1	I-II	Si	<12		<4500	>400000	<480
>60	M	0-1	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	M	0-1	I-II	No	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	2-4	III-IV	Si	>12	<4	>10000	<150000	>480
>60	F	0-1	III-IV	Si	>12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	F	2-4	III-IV	Si	>12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	F	0-1	I-II	No	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
<60	M	0-1	I-II	No	>12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	M	2-4	I-II	Si	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
<60	F	0-1	III-IV	Si	<12	>4	4500-10000	>400000	>480
>60	M	0-1	I-II	Si	>12	<4	>10000	150000-400000	<480
<60	F	2-4	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
>60	F	0-1	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	<480

CL	CM	CN	CP	CQ	CR	CS	CT	CX	CZ
cd_edad	cd_sexo	cd_ecog	cd_ec	cd_extran	cd_hb	cd_alb	cd_leuc	cd_plaq	cd_dhl
>60	M	0-1	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	F		III-IV	Si	<12	<4	>10000	>400000	>480
>60	F		I-II	No	<12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
<60	F	2-4	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
>60	F	0-1	I-II	Si	>12	<4	>10000	>400000	>480
<60	M	2-4	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
<60	F	0-1	I-II	No	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	F	0-1	I-II	No	>12	<4	<4500	150000-400000	<480
>60	M	2-4	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	F	2-4	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	
>60	M	0-1	I-II	Si	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	0-1	I-II	No	>12		4500-10000	150000-400000	<480
<60	M	2-4	III-IV	No	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	M	0-1	III-IV	Si	<12	<4	>10000	>400000	>480
>60	F	2-4	I-II	No	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
>60	F	0-1	III-IV	No	<12	<4	<4500	150000-400000	>480
<60	F	0-1	I-II	Si	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	2-4	I-II	No	>12	<4	>10000	150000-400000	>480
<60	F	2-4	III-IV	Si	>12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	M	0-1	I-II	No	>12	>4	>10000	150000-400000	>480
>60	M	2-4	III-IV	Si	<12	<4	<4500	150000-400000	>480
>60	F	0-1	I-II	No	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480

CL	CM	CN	CP	CQ	CR	CS	CT	CX	CZ
cd_edad	cd_sexo	cd_ecog	cd_ec	cd_extran	cd_hb	cd_alb	cd_leuc	cd_plaq	cd_dhl
<60	F	0-1	I-II	Si	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
<60	F	2-4	III-IV	No	>12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1	III-IV	Si	>12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	0-1	III-IV	Si	<12	<4	<4500	150000-400000	>480
>60	F	2-4	III-IV	No	<12	<4	<4500	>400000	>480
<60	M	0-1	I-II	No	>12		4500-10000	150000-400000	>480
>60	F	0-1	I-II	No	>12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
<60	M	2-4	III-IV	Si	<12	<4	>10000	>400000	>480
>60	M	2-4	III-IV	Si	<12	<4	>10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1	I-II	No	>12	>4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1	I-II	Si	<12	>4	4500-10000	>400000	<480
>60	F	0-1	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	F	2-4	III-IV	Si	<12		>10000	>400000	>480
<60	M	0-1	I-II	No	<12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	F	0-1	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	F	0-1	III-IV	No	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
>60	F	0-1	I-II	No	<12	>4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	F	2-4	I-II	No	<12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	2-4	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
>60	M	2-4	I-II	No	<12	<4	<4500	150000-400000	<480
>60	M	2-4	I-II	No	>12	<4	>10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1	III-IV	Si	>12	<4	4500-10000	150000-400000	<480

CL	CM	CN	CP	CQ	CR	CS	CT	CX	CZ
cd_edad	cd_sexo	cd_ecog	cd_ec	cd_extran	cd_hb	cd_alb	cd_leuc	cd_plaq	cd_dhl
>60	F	0-1	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
<60	M	0-1	I-II	No	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	F	0-1	I-II	No	>12	>4	<4500	150000-400000	<480
<60	M	0-1	I-II	Si	<12	>4	<4500	150000-400000	<480
>60	F	2-4	I-II	No	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
<60	M	0-1	I-II	Si	>12	<4	4500-10000	150000-400000	<480
<60	M	0-1	I-II	Si	<12		4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	0-1	I-II	Si	>12	<4	>10000	>400000	>480
<60	M	0-1	I-II	Si	>12	<4	>10000	150000-400000	<480
>60	F	2-4	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
>60	M	0-1	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	F	0-1	III-IV	Si	<12	<4	>10000	>400000	<480
>60	F	0-1	I-II	No	>12	<4	>10000	150000-400000	<480
>60	F	2-4	I-II	Si	<12	<4	>10000	150000-400000	>480
<60	F	0-1	I-II	No	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
>60	M	0-1	I-II	No	>12	>4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1	I-II	No	<12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	2-4	I-II	No	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	F	2-4	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
>60	M	0-1	I-II	Si	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	2-4	III-IV	No	<12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
>60	M	2-4	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	<150000	>480

<60	F	0-1	I-II	Si	>12	>4	4500-10000	150000-400000	<480
<60	M	0-1	I-II	Si	<12	<4	4500-10000	>400000	>480
>60	M	0-1	III-IV	No	>12		4500-10000	150000-400000	<480
>60	F	0-1	I-II	Si	>12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	M	0-1	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
<60	M	2-4	III-IV	Si	<12	<4	4500-10000	150000-400000	>480
>60	M	0-1		No	>12		4500-10000	150000-400000	<480
>60	F	2-4	III-IV	No	<12	<4	<4500	150000-400000	>480
>60	M	2-4	III-IV	Si	<12	<4	>10000	>400000	>480
<60	F	2-4	III-IV	Si	<12	<4	>10000	<150000	>480
>60	F	2-4	I-II	No	>12	>4	>10000	150000-400000	>480