



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**IMPACTO DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN
SOBREVIDA DE PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS
GRANDES B DIFUSO EN EL HOSPITAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2010-2012**

**PRESENTADA POR
BRADY BELTRÁN GÁRATE**

**ASESOR
DR. FRANK LIZARAZO SOTO**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

LIMA – PERÚ

2017



Reconocimiento

CC BY

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**IMPACTO DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN SOBREVIDA
DE PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B
DIFUSO EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2010-2012**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADO POR
BRADY BELTRÁN GÁRATE**

**ASESOR
DR. FRANK LIZARAZO SOTO**

LIMA, PERU

2017

Jurado

Presidente: Dr. Paúl Rubén Alfaro Fernández

Miembro: Dr. Julio Alberto Rivara Dávila

Miembro: Dra. Doris Otilia Medina Escobar

ÍNDICE

Caratula	1
Jurado	2
ÍNDICE	3
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCION	8
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO.....	11
1.1 Antecedentes de la investigación.....	11
1.2 Bases teóricas.....	12
1.3 Definición de términos.....	15
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	16
2.1 Formulación de la hipótesis.....	16
2.2 Variables y su operacionalización	16
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	19
3.1 Diseño metodológico.....	19
3.2 Diseño muestral	19
3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	20
3.4 Procesamiento y análisis de la información	21
3.5 Aspectos éticos	21
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	22
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	30
RECOMENDACIONES	31
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	38
Anexo 1. Estadística complementaria	39
Anexo 2. Ficha de recolección de datos	42

INDICE DE TABLA

Tabla 1. Características de los pacientes con Linfoma células grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012	23
Tabla 2. Características de los pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012 de acuerdo a la sobrevida global	24
Tabla 3. Análisis de regresión de Cox univariado de las variables rutinarias como factor independiente en la sobrevida de los pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012	27
Tabla 4. Análisis de regresión de Cox multivariado de las variables rutinarias como factor independiente en la sobrevida de los pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012	27

INDICE DE GRÁFICO

Gráfico 1. Sobrevida global de acuerdo al Índice neutrófilo/linfocito en pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012	25
Gráfico 2. Sobrevida global de acuerdo a categorías NCCN-IPI en pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012	26

RESUMEN

El Linfoma Células Grandes B difuso (LCGBD) es el subtipo más frecuente de Linfoma no Hodgkin. El IPI y el NCCN-IPI son modelos pronósticos reconocidos para esta entidad. Marcadores de inflamación se describen como factores pronóstico en LCGBD como el índice neutrófilo/linfocito (INL). El objetivo del estudio fue identificar si el INL es factor pronóstico en LCGBD. Es un trabajo retrospectivo que incluía pacientes con el diagnóstico de LCGBD diagnosticados del año 2010 a 2012 en el hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú. Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva, método de Kaplan Meyer y regresión de Cox. Resultados: se incluyeron 121 pacientes con LCGBD. En el análisis univariable, se encontró asociación entre INL (punto de corte 6), estadio clínico, ECOG, deshidrogenasa láctica, NCCN-IPI y sobrevida. INL y NCCN-IPI mostraron asociación con sobrevida global en el análisis multivariado. En conclusión, INL demostró ser un factor pronóstico en LCGBD.

Palabras clave: índice neutrófilo/linfocito, linfoma células grandes B difuso, sobrevida.

ABSTRACT

Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin's lymphoma. IPI and NCCN-IPI are recognized forecast models for this entity. Inflammation markers are described as prognostic factors in DLBCL as the neutrophil / lymphocyte index (INL). The aim of the study was to identify if the INL is a prognostic factor in DLBCL. A retrospective study was carried out that included patients with the diagnosis of DLBCL diagnosed from 2010 to 2012 at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital, Lima, Peru. Statistical analysis was used for the descriptive statistics, Kaplan Meyer and Cox regression analysis. Results: 121 patients with LCGBD were included. In the univariate analysis, association was found between INL (cut off 6), stage, ECOG, lactic deshidrogenase, NCCN-IPI and survival. NLR and NCCN-IPI showed association in multivariate analysis. In conclusion, INL demonstrated to be a prognostic factor in DLBCL.

Key words: neutrophil/lymphocyte index, diffuse large B cell lymphoma, survival.

INTRODUCCION

El Linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) es el subtipo de Linfoma No Hodgkin más frecuente en el mundo.¹ Alcanza hasta el 66% de todos los linfomas en nuestro medio.² En una entidad que puede curarse aún con enfermedad avanzada pero un tercio de los pacientes recaerán.³

El modelo pronóstico más importante para esta enfermedad, es el Índice pronóstico internacional (IPI) que permite identificar de acuerdo a cinco variables clínicas (edad, estadio, deshidrogenasa láctica, sitios extraganglionares y ECOG), tres categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto.⁴ Este modelo aún tiene imperfecciones.

El índice pronóstico internacional mejorado (NCCN-IPI) es un nuevo modelo pronóstico para LCGBD y que prioriza el valor pronóstico de la deshidrogenasa láctica y la edad.⁵ Su capacidad de predicción mejora con respecto al IPI para los grupos de riesgo bajo y alto.⁵ A pesar de ello, su utilidad ha sido cuestionada.

El índice neutrófilo/linfocito (INL) ha sido identificado por varios autores como un factor pronóstico adverso en diferentes tipos de tumores sólidos como en cáncer de mama, cáncer de pulmón, hepatocarcinoma y cáncer de páncreas.⁶⁻¹¹ En neoplasias hematológicas, Porrata *et al.* describieron por primera vez, este índice como factor pronóstico en LCGBD¹²; lo que ha sido confirmado por otros autores.¹³ Este índice refleja la respuesta sistémica y la linfopenia. Estudios previos demuestran que la respuesta sistémica es protumoral.¹⁵ La linfopenia refleja una actividad inmune específica deprimida. Linfopenia correlaciona con mal pronóstico en Linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia aguda y Linfoma T periférico.

16-20

En nuestro medio ni en Latinoamérica, existe ningún estudio que correlacione INL como factor pronóstico en el LCGBD.

Es conocido que LCGBD, es el subtipo más frecuente de Linfoma No Hodgkin y los modelos clásicos de pronóstico como el IPI son limitados en su capacidad de

predicción; es que se pretende determinar nuevos modelos predictivos que permitan identificar de manera más certera pacientes de muy mal pronóstico para poder optar por estrategias de tratamiento más agresivas. El presente estudio busca establecer si el INL puede ser una herramienta pronóstica en LCGBD.

Entonces, la pregunta al problema de investigación de la presente tesis es: ¿existe asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la sobrevida global del Linfoma de Células Grandes B difuso?

Con respecto a los objetivos de la tesis: el general fue: establecer la asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la sobrevida de los pacientes con Linfoma de Células Grandes B difuso del Servicio de Oncología Médica del Hospital Edgardo Rebagliati del año 2010 al 2012.

Los objetivos específicos que se plantearon fueron: determinar INL en los pacientes con LCGBD del Servicio de Oncología Médica del hospital Edgardo Rebagliati del año 2010 al 2012, determinar la sobrevida global de los pacientes con LCGBD del Servicio de Oncología Médica del hospital Edgardo Rebagliati del año 2010 al 2012; y determinar el Índice NCCN-IPI en los pacientes con LCGBD del Servicio de Oncología Médica del hospital Edgardo Rebagliati del año 2010 al 2012.

LCGBD es el subtipo más frecuente de Linfoma No Hodgkin de nuestro hospital. Además, es conocido que LCGBD tiene una alta tasa de curación, por tanto, es fundamental optimizar mejores modelos de pronóstico en esta entidad. Actualmente se cuenta para establecer pronóstico del LCGBD, el IPI y el NCCN-IPI; sin embargo, estos índices resultan ser muy limitados.

La identificación de otras variables de valor pronóstico como el INL podría contribuir a refinar el pronóstico de los pacientes con LCGBD.

Una nueva estratificación de pacientes valorando la condición inmune, que refleja el INL y que no está contemplado entre las variables del IPI y NCCN-IPI podría identificar pacientes de muy mal pronóstico y de esta forma se establecerían estrategias de tratamiento más agresivas a este subgrupo de pacientes como el

trasplante autólogo de médula ósea o regímenes intensos, con la finalidad de tentar la curación. Además, INL se constituiría en una herramienta de bajo costo considerando que sus variables se encuentran en el hemograma basal.

La tesis corresponde a un estudio observacional, retrospectivo y analítico; además la muestra corresponde a toda la población de pacientes con LCGBD que cumplieron los criterios de elegibilidad.

La tesis está constituida por cinco capítulos, además de las conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de la investigación

No existen estudios nacionales acerca de la relación entre el Índice neutrófilo/linfocito (INL) y la sobrevida global (SG) en Linfoma de células Grandes B difuso (LCGBD). Siete estudios internacionales incluyendo un metaanálisis encuentran la asociación entre INL y SG y dos estudios muestran solo una tendencia de asociación.

Porrata *et al.* evaluaron por primera vez, el rol pronóstico de INL en 255 pacientes con LCGBD. Los resultados mostraron que con un INL < 3.5 al diagnóstico, se alcanzó una SG superior (87% vs. 56%) y una sobrevida libre de progresión (SLP, 72% vs. 45%) comparado a los pacientes con INL ≥ 3.5. En el análisis multivariado, INL mostró ser un factor pronóstico independiente para SG y SLP. También se identificó una asociación entre INL y la deshidrogenasa láctica.¹²

Tropan *et al.* demostraron que un alto INL derivado (recuento de neutrófilos entre la diferencia del recuento de leucocitos y neutrófilos) al diagnóstico de 290 pacientes con LCGBD, significativamente se asoció con pobre sobrevida y SLE tanto en el análisis univariado como el multivariado.²¹

Ho *et al.* en un estudio retrospectivo con 148 pacientes con LCGBD, INL fue encontrado como herramienta pronóstica con un punto de corte de 4.35, tanto en SG como en SLE a cinco años, pero solo en el análisis univariado. Sin embargo, el score pronóstico recuento absoluto de linfocitos/ recuento absoluto de monocitos podría ser superior al INL.²²

Keam *et al.*, en un estudio retrospectivo con 449 pacientes con LCGBD, determinaron que con un punto de corte de 3 para INL, este logró correlacionarse con SG y SLP. Además, INL<3 se asoció a recuentos altos de linfocitos B CD19 y células NK.¹³

Perisa *et al.* encontraron en un estudio retrospectivo en 103 pacientes con LCGBD, con un punto de corte para INL de 2.63, que INL fue el único predictor de

SG y SLP comparado al score Glasgow (evalúa albúmina y proteína C reactiva) y al índice plaquetas/linfocito.²³

Ni J. *et al.* determinaron en un estudio retrospectivo en 57 pacientes con LCGBD que INL con un punto de corte de 2.915, fue factor pronóstico independiente en SG y SLP comparado al índice plaquetas /linfocito que sólo alcanzó significancia para SLP.¹⁵

Recientemente Wang *et al.* describieron una población del norte de la China de 156 pacientes con LCGBD; con un INL >3, identificó a este índice como factor pronóstico desfavorable para SG y SLP; resultados que son confirmados por el análisis multivariado.²⁴

Una asociación leve entre INL y SG en pacientes con LCGBD fue publicado por Melchardt *et al.* quienes demostraron en una evaluación retrospectiva que incluyó 515 pacientes con LCGBD, que INL se asoció a SG, pero solo en el análisis univariado; en cambio, el Índice Pronóstico Internacional mejorado (NCCN-IPI), altos niveles de proteína C reactiva y de bilirrubinas, alcanzaron significancia en el análisis mutivariado.²⁵

En un reciente metaanálisis que incluyó 9 estudios con 2297 pacientes portadores de LCGBD, demostró que INL se asocia fuertemente a SG y SLP. Además, INL correlacionó con estadio clínico, deshidrogenasa láctica, Índice Pronóstico Internacional y enfermedad extranodal.²⁶

1.2 Bases teóricas

Linfoma células grandes B difuso

El Linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) es el subtipo de Linfoma No Hodgkin más frecuente.¹ En el Perú corresponde al 66% de todos los Linfomas No Hodgkin.² LCGBD es una enfermedad heterogénea que incluye varios subtipos moleculares con pronósticos diferentes.³

Es una enfermedad que afecta a pacientes de la séptima década de la vida, pero puede ocurrir en niños y jóvenes. Es discretamente más frecuente en varones que en mujeres.²⁷ En una entidad curable aún en enfermedad avanzada pero un tercio de los pacientes recaerán y 10% será refractarios.³

La inmunoterapia que contiene rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) es el tratamiento standard.²⁸

En los últimos años, diversos estudios han identificado biomarcadores para detectar pacientes con pobre pronóstico. Así tenemos: perfil de expresión génica 29, análisis mutacional 30, detección basada en inmunohistoquímica 31-34 y evaluación interina con tomografía de emisión de positrones.³⁵⁻³⁶

El modelo pronóstico más importante para esta enfermedad, es el Índice Pronóstico Internacional (IPI) que permite identificar de acuerdo a 5 variables clínicas (edad, estadio, deshidrogenasa láctica, sitios extraganglionares y ECOG), tres categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto.⁴

Desde la introducción del rituximab, IPI ha sido revisado (R-IPI) para reflejar mejor la supervivencia asociada a regímenes de inmunoterapia. En contraste al IPI, NCCN IPI identifica tres grupos pronósticos distintos: muy bueno (94%), bueno (79%) y pobre (55%) con SG a 4 años (27). Zhou *et al.* introdujeron el NCCN-IPI que prioriza el valor pronóstico de la deshidrogenasa láctica y la edad.⁵ La ventaja del NCCN-IPI sobre el IPI, es la capacidad de discriminar los subgrupos de bajo y alto riesgo. Sin embargo, un grupo importante de pacientes con factores desfavorables no son adecuadamente caracterizados.

Cáncer e inflamación

La respuesta inflamatoria sistémica relacionada al cáncer puede ser regulada por citoquinas, quimioquinas y otros mediadores inflamatorios.³⁷ Alrededor de un 25% de los cánceres se asocian a inflamación crónica.^{38,39} Los mecanismos de la inflamación en cáncer no son totalmente esclarecidos; sin embargo, existe evidencia de dos tipos de factores: extrínsecos e intrínsecos.³⁸

Las citoquinas relacionadas a inflamación en el microambiente tumora son las siguientes tres: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), interleucina 1 y 6.³⁷

TNF- α producido por células tumorales o células del huésped pueden activar oncogenes y dañar el DNA lo que favorece a la actividad metastásica.⁴⁰

La actividad del linfocito T es suprimida en cáncer por acción de neutrófilos y de las células supresoras mieloides. Los neutrófilos realizan dicha labor mediada por el peróxido de hidrógeno. Además de la liberación de arginasa 1 inducida por IL-8.⁴¹

Diferentes parámetros de laboratorio como el Score de Glasgow, el INL, el índice linfocito/plaquetas, la proteína C reactiva o los niveles de fibrinógeno han sido identificados como parámetros pronóstico que reflejan la respuesta inflamatoria sistémica.⁴²⁻⁴³

El Índice neutrófilo/linfocito

El índice neutrófilo/linfocito (INL) ha sido identificado por varios autores como un factor pronóstico adverso en diferentes tipos de neoplasias. Dentro del grupo de tumores sólidos se encuentran: cáncer de mama, cáncer de pulmón, hepatocarcinoma, cáncer de colon y cáncer de páncreas.⁵⁻¹¹ En neoplasias hematológicas, Porrata et al.¹² describieron por primera vez, este índice como factor pronóstico en LCGBD; lo que ha sido confirmado por otros autores^{13,14,21,22,23,24} sin embargo, en solo un estudio, no se encuentra dicha asociación.²⁵ Este índice refleja la respuesta sistémica y la linfopenia. Estudios previos demuestran que la respuesta sistémica es protumoral.¹⁵ La linfopenia refleja una actividad inmune específica deprimida. Además, la linfopenia correlaciona con mal pronóstico en otras patologías hematológicas como: Linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia aguda y Linfoma T periférico.¹⁶⁻²⁰

Entonces, las razones que explican como INL con valores elevados predicen mal pronóstico en cáncer son: primero elevados niveles de IL-17 e IL-8, de esta manera se favorece y se perpetúa la agresividad tumoral.⁴⁴ Segundo, altos INL

reflejan neutrofilia, siendo los neutrófilos una fuente del Factor de crecimiento vascular endotelial, ligado directamente al fenómeno de angiogénesis.⁴⁴. Tercero, altos INL correlacionan con linfopenia, lo cual traduce una respuesta inmune disminuida.⁴⁵

1.3 Definición de términos

Índice neutrófilo/linfocito

Es un índice producto del cociente de recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos

Sobrevida global

La sobrevida global fue definida como el tiempo en meses de la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte debido a alguna causa dentro del periodo de seguimiento.

Índice pronóstico internacional mejorado (NCCN-IPI)

Este modelo pronóstico involucra cinco variables: edad, deshidrogenasa láctica (DHL), sitios de compromiso extranodal, estadio Ann Harbor y ECOG (status performance).

Edad entre 40-60: 1 punto

Edad 60-75. 2 puntos

Edad >75 años: 3 puntos

DHL entre 1 a 3 veces: 1 punto

DHL >3 veces: 2 puntos

Sitios extranodales: medula ósea, sistema nervioso central, tubo digestivo, hígado o pulmón: 1 punto.

Estadio III/IV: 1 punto

ECOG $\geq 0 = 2$: 1 punto

Cuatro grupos fueron asignados: bajo riesgo (0-1), riesgo intermedio bajo (2-3), riesgo intermedio alto (4-5) y riesgo alto (6-8).⁵

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Formulación de la hipótesis

El índice neutrófilo/linfocito se asocia con la sobrevida de los pacientes con Linfoma de células grandes B difuso.

2.2 Variables y su operacionalización

Variable independiente: Índice neutrófilo/linfocito

- Definición: cociente entre el conteo absoluto de neutrófilos sobre el conteo absoluto de linfocitos.
- Naturaleza: cuantitativa
- Escala: ordinal
- Indicador: Índice neutrófilo/linfocito
- Categoría: alto/bajo
- Valores de categoría: >3 o <3
- Fuente: historia clínica

Variable dependiente: sobrevida global

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

Variable interviniente: Edad

- Definición: Tiempo de existencia de alguna persona
- Naturaleza: cuantitativa
- Escala: ordinal

- Indicador: años
- Valores de categoría: <65 años, entre 65-75 años y >75
- Fuente: historia clínica

Variable interviniente: escala ECOG

- Definición: Escala que evalúa calidad de vida del paciente con cáncer
- Naturaleza: cualitativa
- Escala: ordinal
- Indicador: escala ECOG
- Categorías: 0,1,2,3,4
- Fuente: ficha de registro.

Variable interviniente: estadio

- Definición: Etapa o periodo determinado de en la evolución del linfoma
- Naturaleza: cualitativa
- Escala: ordinal
- Indicado: estadio.
- Categorías: I, II, III, IV.
- Valores de las categorías: 1,2,3,4.
- Fuente: historia clínica.

Variable interviniente: deshidrogenasa láctica

- Definición: Enzima intracelular que refleja carga tumoral
- Naturaleza: cuantitativa
- Escala: ordinal
- Indicador: UI/L
- Categorías: normal, entre 1 a 3 veces, más de 3 veces
- Valores de categorías: <480, entre 480 y 1440 y >1440
- Fuente: historia clínica

Variable interviniente: sitios extraganglionares

- Definición: Lugar de afectación por linfoma fuera de ganglio
- Naturaleza: cualitativa
- Escala: nominal
- Indicador: sitio extranodal
- Categorías: GI (gastrointestinal), pulmón, medula ósea, hígado, y sistema nervioso central (SNC).
- Valores de las categorías: 1, 2,3,4,5
- Fuente: historia clínica

Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Índice neutrófilo/linfocito	Cociente entre recuento neutrófilo y linfocitos	Cuantitativa	Índice neutrófilo /linfocito	ordinal			Historia clínica
					Alto	>3	
					Bajo	<3	
Sobrevida global	Tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y fecha de muerte o último control	Cuantitativa	meses	De razón			Historia clínica
Edad	Tiempo de existencia de alguna persona	Cualitativa	años	Ordinal		<60 años 60 a 75 años >75 años	Historia clínica
ECOG	Escala que evalúa calidad de vida del paciente con cáncer	Cualitativa	Escala ECOG	Ordinal	0 1 2 3 4		Historia clínica
Estadio	Etapa o periodo determinado de en la evolución del linfoma	Cualitativa	Estadio	Ordinal	I II III IV	1 2 3 4	Historia clínica
Deshidrogenasa láctica	Enzima intracelular que refleja carga tumoral	Cuantitativa	UI/L	Ordinal	Normal Elevado de 1 a 3 veces > 3 veces	<480 480 a 1440 >1440	Historia clínica
Sitio extranodal	Lugar de afectación por linfoma fuera de ganglio	Cualitativa	Sitio extranodal	Nominal	GI Pulmón Medula ósea Hígado SNC	1 2 3 4 5	Historia clínica

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico

La tesis corresponde un diseño observacional porque se pretendió observar y registrar variables sin mediar ninguna intervención.

Además, el estudio es transversal y retrospectivo, ya que se realizó en un solo corte y el diseño es posterior a los hechos a estudiar, respectivamente.

Es analítico, porque pretende asociar la variable independiente, Índice neutrófilo/linfocito (INL) y la supervivencia global (SG) que es la variable dependiente de los pacientes con Linfoma de Células Grandes B difuso (LCGBD) diagnosticados en el Servicio de Oncología médica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, durante el año 2010 al 2012. Por este motivo, el estudio presenta una hipótesis.

3.2 Diseño muestral

Población universo

Correspondió a todos los pacientes diagnosticados entre los años 2010 al 2012 con Linfoma de células Grandes B difuso del Servicio de Oncología Médica del hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Población de estudio

La población de estudio corresponde a la población universo.

Tamaño de la población de estudio

La población de estudio fue de 121 pacientes.

Muestreo o selección de la muestra:

No se requirió de muestreo puesto que se contó con toda la población universo.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión considerados son:

1. Diagnóstico histopatológico de Linfoma células Grandes B difuso.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Historia clínica con información clínica completa y seguimiento.
4. Haber recibido tratamiento quimioterápico.
5. Haber iniciado tratamiento en el hospital

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión considerados son:

1. Diagnosticados con HIV.
2. Leucemización al diagnóstico.
3. Infección activa.

3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Instrumento

El instrumento empleado fue una ficha de registro de datos que consignó las siguientes partes:

- Datos de filiación
- Variables independientes
- Variables dependientes
- Otras variables

La fuente de información fueron las historias clínicas.

El modelo de ficha se encuentra en el anexo 1.

3.4 Procesamiento y análisis de la información

Se solicitó la autorización del Comité de Capacitación del Hospital Edgardo Rebagliati Martins para informar sobre la realización del estudio y para tener el acceso a la revisión de las historias clínicas.

El llenado de las fichas de recolección a partir de la información de las historias clínicas fue realizado por el propio autor del proyecto.

La información clinicopatológica se presentó empleando estadística descriptiva. Para el análisis de sobrevida, el método de Kaplan-Meier se empleó para generar curvas de sobrevida univariado, las cuales fueron comparadas usando el test log- Rank.

El método de regresión de Cox fue empleado para establecer modelos de sobrevida multivariado. Los resultados del modelo de Cox fueron reportados como Hazard Ratio (HR) con 95% de Intervalo de Confianza. Los reportes de p fueron considerados significativos si fueron menores a 0.05.

Los cálculos y los gráficos fueron obtenidos basados en el programa estadístico SPSS versión 22.

3.5 Aspectos éticos

Para la ejecución del presente estudio de investigación, no se requirió la autorización del Comité de Ética del hospital Edgardo Rebagliati Martins por ser un estudio observacional retrospectivo.

Los resultados se mantuvieron en absoluta confidencialidad acerca de la identificación de los pacientes. Los datos fueron agrupados en tablas.

No se requirió consentimiento informado, puesto que el estudio es retrospectivo.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

De los 121 pacientes que ingresaron al estudio, la mayoría tenían más de 60 años (66.1%), de sexo femenino (55,1%), ECOG 0/1 (65,5%), estadios tempranos (59,2%), compromiso extranodal (57%) y deshidrogenasa láctica elevada (58,3%).

7,4%, 69,4% y 23,1% de los pacientes se encontraban el grupo de riesgo bajo, intermedio y alto, de acuerdo al NCCN-IPI, respectivamente. 66,9% tuvieron un INL<6. La mediana para el Índice neutrófilo/linfocito (INL) fue 3,0. La sobrevida global a 5 años de la población estudiada fue del 76%.

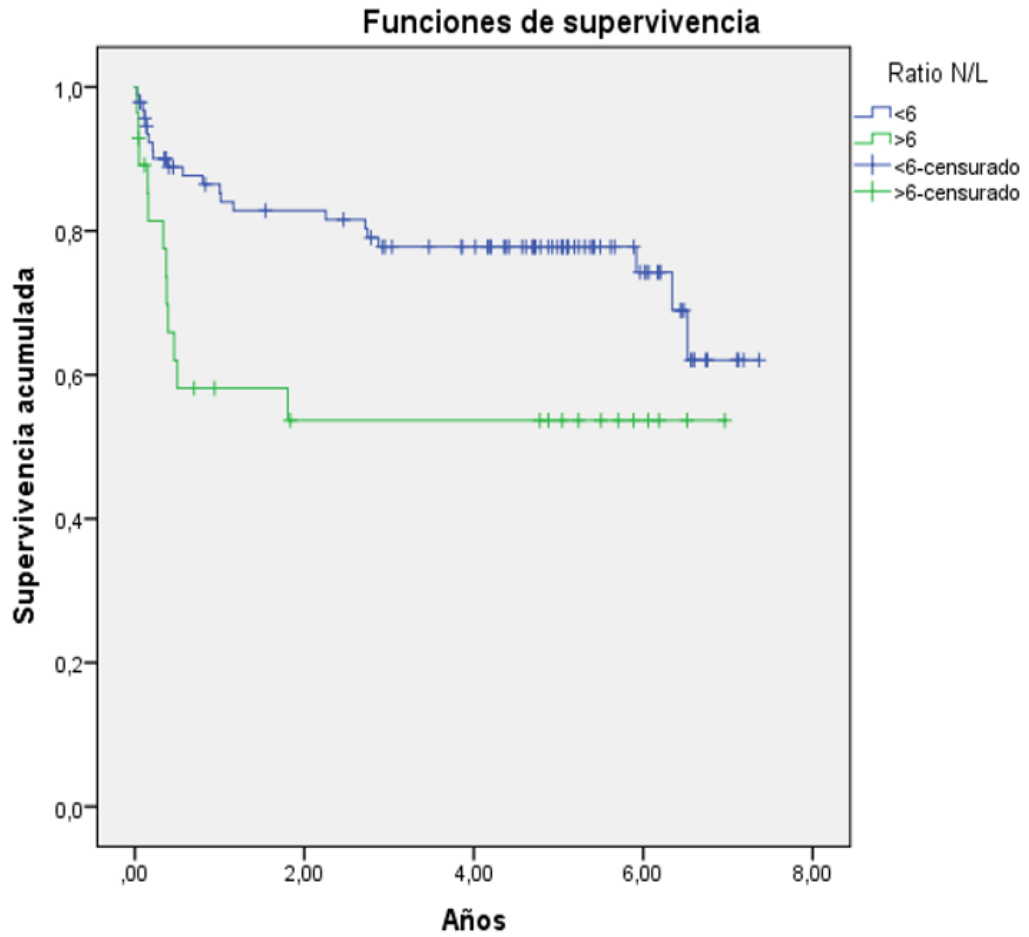
Sí hubo diferencias entre los grupos con INL (punto de corte 6) y la sobrevida global ($p=0,004$). En el análisis univariado, solo ECOG, deshidrogenasa láctica, estadio clínico, INL y NCCN-IPI fueron estadísticamente significativas; sin embargo, en el análisis multivariado, solo INL y NCCN-IPI resultaron estadísticamente significativos.

Tabla 1. Características de los pacientes con Linfoma células grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012

	n	%
Pacientes	121	
Edad		
Mediana (rango)	64 (24, 90)	
<60	41	33,9
>60	80	66,1
Sexo		
Femenino	67	55,4
Masculino	54	44,6
ECOG		
0-1	78	65,5
02-abr	41	34,5
Estadio clínico		
I-II	71	59,2
III-IV	49	40,8
Compromiso extranodal		
No	52	43,0
Si	69	57,0
DHL		
Mediana (rango)	558 (233, 4268)	
<480	50	
>480	70	
NCCN IPI		
BR	9	7.4
IB	46	38
IA	38	31.4
AR	28	23.1
INL		
Mediana (rango)	3,5 (1,2, 35,3)	
<6,0	93	76,9
>6,0	28	23,1

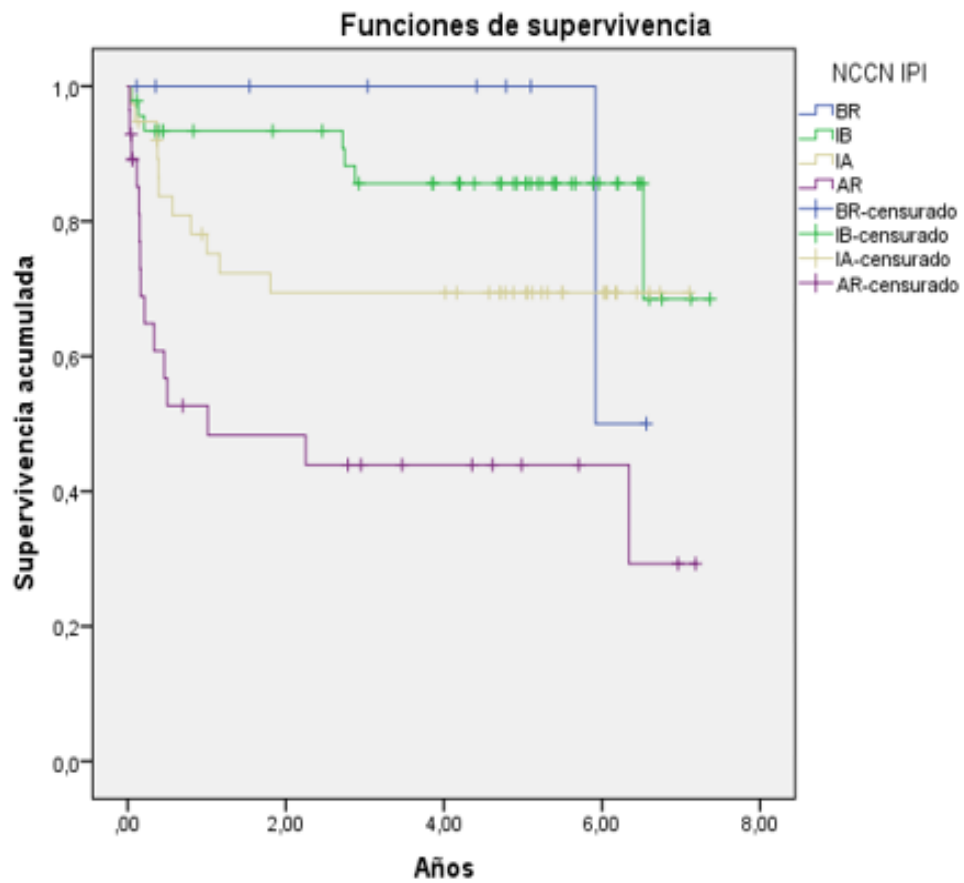
Tabla 2. Características de los pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012 de acuerdo a la sobrevida global

	n	Mediana	Tasa 5 años	p
Pacientes	121	no alcanza	76,0	
Edad				
<60	41	no alcanza	77,8	
>60	80	no alcanza	69,7	0,524
Sexo				
Femenino	67	no alcanza	69,0	
Masculino	54	no alcanza	76,0	0,439
Zubrod				
0-1	78	no alcanza	82,7	
2-4	41	no alcanza	51,0	<0,001
Estadio clínico				
I-II	71	no alcanza	81,0	
III-IV	49	6.3	61,1	0,004
Compromiso extranodal				
No	52	no alcanza	72,1	
Si	69	no alcanza	72,1	0,938
NCCN-IPI				
BR-IB	55	no alcanza	87,7	
IA-AR	66	no alcanza	59,1	0,001
INL				
<6	93	no alcanza	77,8	
>6	28	no alcanza	53,7	0,004



p=0,004

Gráfico 1. *Sobrevida global de acuerdo al Índice neutrófilo/linfocito en pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012*



p=0,005

Gráfico 2. *Sobrevida global de acuerdo a categorías NCCN-IPI en pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012*

Tabla 3. Análisis de regresión de Cox univariado de las variables rutinarias como factor independiente en la sobrevida de los pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012

	p	HR	IC 95% de HR	
			Inferior	Superior
ECOG (>2-4)	0,001	3,2	1,6	6,3
EC (III-IV)	0,004	2,8	1,4	5,7
DHL (>480)	0,007	3,0	1,4	6,6
NCCN IPI (IA-AR)	0,003	3,3	1,5	7,4
Ratio N/L (>6)	0,014	2,4	1,2	4,9

Tabla 4. Análisis de regresión de Cox multivariado de las variables rutinarias como factor independiente en la sobrevida de los pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012

Variables	p	HR	IC 95% de HR	
			Inferior	Superior
NCCN IPI (IA - AR)	0,003	3,297	1,495	7,268
INL (>6.0)	0,012	2,303	1,205	4,400

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El Linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) es el subtipo de Linfoma No Hodgkin más frecuente en el mundo.¹ Este subtipo de Linfoma No Hodgkin corresponde al 66% de todos los linfomas en nuestro medio.² Es una enfermedad curable pero un tercio de los pacientes recaerán.³

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) fue el índice pronóstico más importante para estratificar pacientes de acuerdo a su supervivencia esperada. Este modelo incluye cinco variables clínicas como son la edad, estadio, deshidrogenasa láctica, sitios extraganglionares y ECOG) y categoriza en tres subgrupos de riesgo: bajo, intermedio y alto.⁴

El Índice Pronóstico Internacional mejorado (NCCN-IPI) es un reciente modelo pronóstico para LCGBD que involucra las mismas variables del IPI pero enfatiza en la deshidrogenasa láctica y la edad.⁵ Tiene una mejor predicción para los subgrupos de alto y bajo comparado al IPI pero se critica su utilidad para el riesgo intermedio.⁵

La respuesta sistémica en cáncer es protumoral. Los neutrófilos incrementados por la respuesta inflamatoria favorecen la angiogénesis tumoral y pueden influenciar negativamente sobre la actividad de los linfocitos T.^{38,41,43} Diferentes parámetros de laboratorio como el Score de Glasgow, el Índice neutrófilo/linfocito (INL), el índice linfocito/plaquetas, la proteína C reactiva o los niveles de fibrinógeno han sido identificados como parámetros pronóstico que reflejan la respuesta inflamatoria sistémica.⁴²⁻⁴³

Marcadores de inflamación han sido evaluados como factores pronóstico en LCGBD. El índice neutrófilo/linfocito (INL) ha demostrado su utilidad como índice pronóstico en tumores sólidos.⁶⁻¹¹ Para LCGBD, varios autores en estudios han mostrado la asociación con INL.¹²⁻¹⁴

INL involucra al recuento de neutrófilos y linfocitos. Neutrofilia se relaciona con la respuesta sistémica, la cual es protumoral.¹⁵ La linfopenia refleja una actividad inmune específica deprimida por lo que correlaciona negativamente en el pronóstico de diferentes tipos de Linfoma No Hodgkin.¹⁶⁻²⁰

El estudio es el primer trabajo latinoamericano que intenta correlacionar INL con sobrevida global en LCGBD. Nuestro estudio mostró una asociación con la sobrevida en LCGBD con un punto de corte de 6 tanto en el análisis univariado como el multivariado; tal como lo demuestran siete estudios previos, incluyendo un metaanálisis recientemente publicado que incluyó a 2297 pacientes con LCGBD.^{12,13,15,21,23,24,26}

En el estudio, el punto de corte para el INL fue de 6, el más alto de todos los previamente publicados al respecto; sin embargo, identifica a un 23% de los pacientes con LCGBD con alto riesgo.

En el estudio se confirmó por primera vez a nivel latinoamericano, el rol pronóstico del NCCN-IPI en nuestra población. Este hallazgo se convierte en una verdadera validación del NCCN-IPI para nuestros pacientes y por tanto nos servirá como herramienta pronóstica en vez del IPI. Montalban *et al.*, demostraron que adicionando la Beta2microglobulina se puede mejorar la predicción del NCCN-IPI, en el grupo de alto riesgo.⁴⁶

Nuestro estudio tiene limitaciones; en primer lugar, esta tesis es retrospectiva por lo que en un futuro deberían desarrollarse estudios que valoren de manera prospectiva el índice neutrófilo/linfocito. Otra limitación, corresponde al número pequeño de pacientes que ingresaron al estudio.

En conclusión, nuestro estudio demuestra una asociación del INL y la sobrevida de los pacientes con LCGBD; además se confirma la validez del NCCN-IPI en nuestra población como modelo pronóstico en LCGBD.

CONCLUSIONES

El índice neutrófilo/linfocito se asocia con la sobrevida de los pacientes con Linfoma de células grandes B difuso.

RECOMENDACIONES

El índice neutrófilo/linfocito es una herramienta de bajo costo y útil para emplearse como modelo pronóstico a nuestra población de pacientes con Linfoma de células grandes B difuso.

Estudios prospectivos deberían realizarse para establecer la utilidad de la fusión del índice neutrófilo/linfocito y del Índice Pronóstico Internacional mejorado (NCCN-IPI) con el objetivo de optimizar el pronóstico de los pacientes con Linfoma de células grandes B difuso.

Futuros estudios deberían identificar nuevos modelos pronóstico en Linfoma de células grandes B difuso basados en marcadores inflamatorios.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998;9(7):717-20
2. Beltran B, Morales D, Quiñones P, Salas R, Carrasco-Yalan A. Distribution and Pathology Characteristics of Non Hodgkin Lymphoma in Peru: A Study of 1014 Cases Using WHO Classification of Lymphoid Neoplasm. *Blood* 2007; 110(11):4419
3. Friedberg JW. New strategies in diffuse large B-cell lymphoma: translating findings from gene expression analyses into clinical practice. *Clin Cancer Res* 2011; 17(19): 6112-6117
4. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94
5. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A *et al.* An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014 Feb 6;123(6):837-42
6. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP *et al.* Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008;32: 1757-1762
7. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2008;97: 513-518

8. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200: 19-203
9. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DC4th, Luyten EJ, Mahadev S. et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 141-151
10. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2013; 16, 55-9
11. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14, 5237-42
12. Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, Micallef IN, Markovic SN. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol* 2010; 85(11): 896-899
13. Keam B, Ha H, Kim TM, Jeon YK, Lee SH, Kim DW *et al.* The neutrophil to lymphocyte ratio improves the prognostic prediction of the International Prognostic Index for diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Leuk Lymphoma*. 2014; 10:1-30
14. Ni J, Wang YQ, Zhang YP, Wu W, Zeng QS, Yang MZ *et al.* Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio for Prognostic Evaluation of Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016 Apr;24(2):427-32
15. Ayoub JP, Palmer JL, Palmer JL, Huh Y, Cabanillas F, Younes A. Therapeutic and prognostic implications of peripheral blood lymphopenia in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1999; 34:519-527

16. Kim DH, Baek JH, Chae YS, Kim YK, Kim HJ, Park YH. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2007; 21:2227-3220.
17. Oki Y, Yamamoto K, Kato H, Kuwatsuka Y, Taji H, Kagami Y, *et al* . Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol* 2008;81: 448-453
18. De Angulo G, Yuen C, Palla SL, Anderson PM, Zweidler-McKay PA . Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies. *Cancer* 2008; 112:40-415
19. Ege H, Gertz MA, Markovic SN, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. *Br J Haematol* 2008;141: 792-798
20. Beltran BE, Aguilar C, Quiñones P, Morales D, Chavez JC, Sotomayor EM, *et al* . The neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):58-62
21. Troppan K, Deutsch A, Gerger A, Stojakovic T, Beham-Schmid C, Wenzl K *et al* . The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014 Jan 21;110(2):369-74
22. Ho CL, Lu CS, Chen JH, Chen YG, Huang TC, Wu YY. Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Lymphocyte/Monocyte Ratio, and Absolute Lymphocyte Count/Absolute Monocyte Count Prognostic Score in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Useful Prognostic Tools in the Rituximab Era. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(24): e993
23. Perissa V, Knezovic A, Zibar L, Sinsic Petricevic J, Megeda DS, Perisa I Comparison of the Prognostic Impact of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, and Glasgow Prognostic Score in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *shiraz E-Medical Journal*. 17(7-8): e38209

24. Wang J, Zhou M, Xu JY, Yang YG, Zhang QG, Zhou RF et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(38) : e4893
25. Melchardt T, Troppan K, Weiss L, Hufnagl C, Neureiter D, Tränkensschuh W, et al. Independent Prognostic Value of Serum Markers in Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Era of the NCCN-IPI. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Dec;13(12):1501-8
26. Wang J, Zhou X, Liu Y, Li Z, Li X. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Apr 25;12(4): e0176008
27. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2780-95.
28. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2040-5
29. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher R, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346:1937-1947
30. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Psobokura Y, et al. Enhanced international prognostic index in Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Res Rep*. 2016 Jun 29;6: 24-6
31. Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell

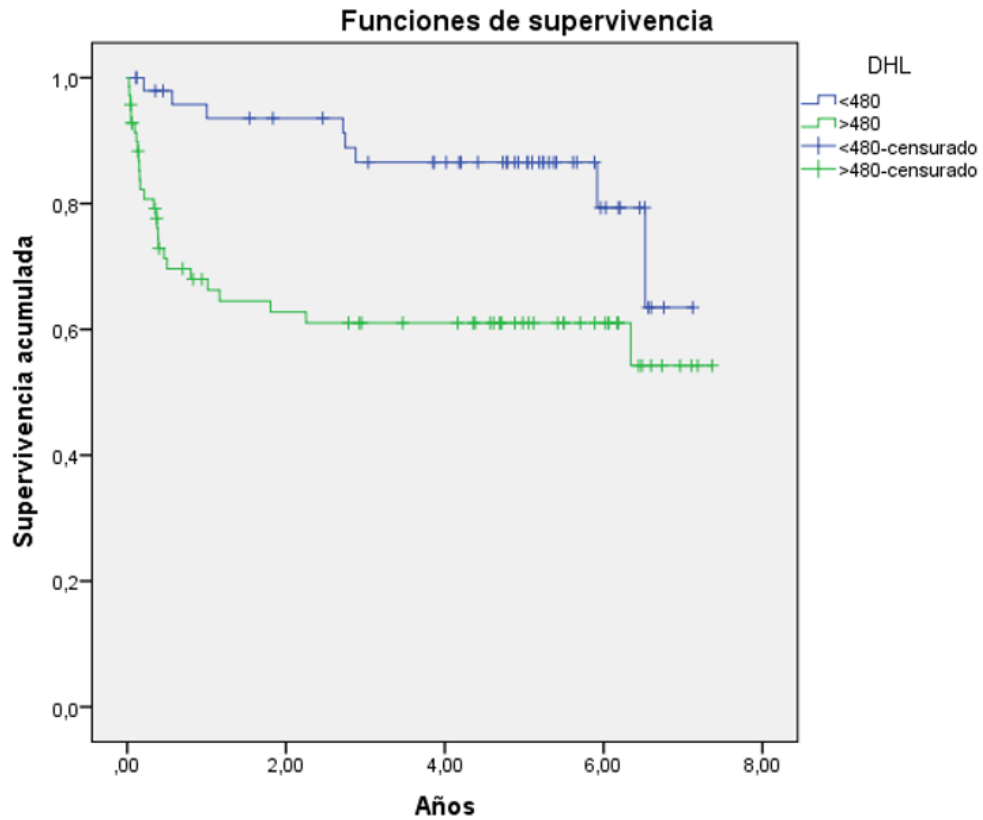
- lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood*. 2007; 109:4930-4935
32. Nyman H, Jerkeman M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of activated B-cell focused classification in diffuse large B cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Mod Pathol*. 2009;22:1094–1101.
 33. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004; 103:275-282.
 34. Tzankov A, Meier C, Hirschmann P. Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3p regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2008; 93:193-200
 35. Mikhaeel NG. Interim fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early response assessment in diffuse large B cell lymphoma: where are we now? *Leuk Lymphoma*. 2009; 50:1931-1936
 36. Duhrsen U, Huttmann A, Jockel KH. Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas Fthe PETAL trial. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50:1757-1760
 37. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 33-40
 38. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-44
 39. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-99
 40. Harrison ML, Obermueller E, Maisey NR, et al. Tumor necrosis factor as a new target for renal cell carcinoma: two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4542-9

41. Schmielau J, Finn OJ. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients. *Cancer Res* 2001; 61: 4756-60
42. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DS, Foulis AK, et al. An inflammation-based prognostic score predicts cancer survival independent of tumour site. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* 2011;104: 726-734
43. Pichler M, Hutterer GC, Stojakovic T, Mannweiler S, Pummer K, Zigeuner R. High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2013; 109(5): 1123-1129
44. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol* 2013; 58:58-64
45. Kim DH, Baek JH, Chae Y, SKim YK, Kim HJ, Park YH, et al. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2007; 21:2227-30
46. Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, Rovira J, Lopez-Guillermo A, Alonso S, et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of β 2 -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol.* 2017 Mar;176(6):918-928

ANEXOS

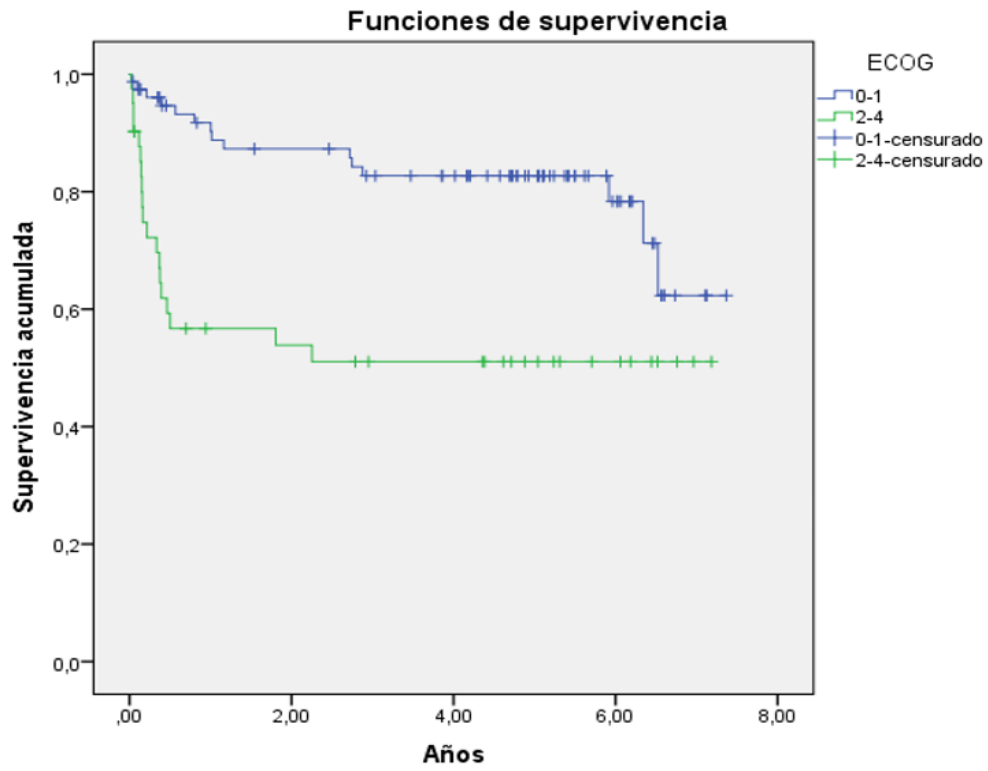
Anexo 1. Estadística complementaria

Anexo a. Sobrevida global de acuerdo a la deshidrogenasa láctica en pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012



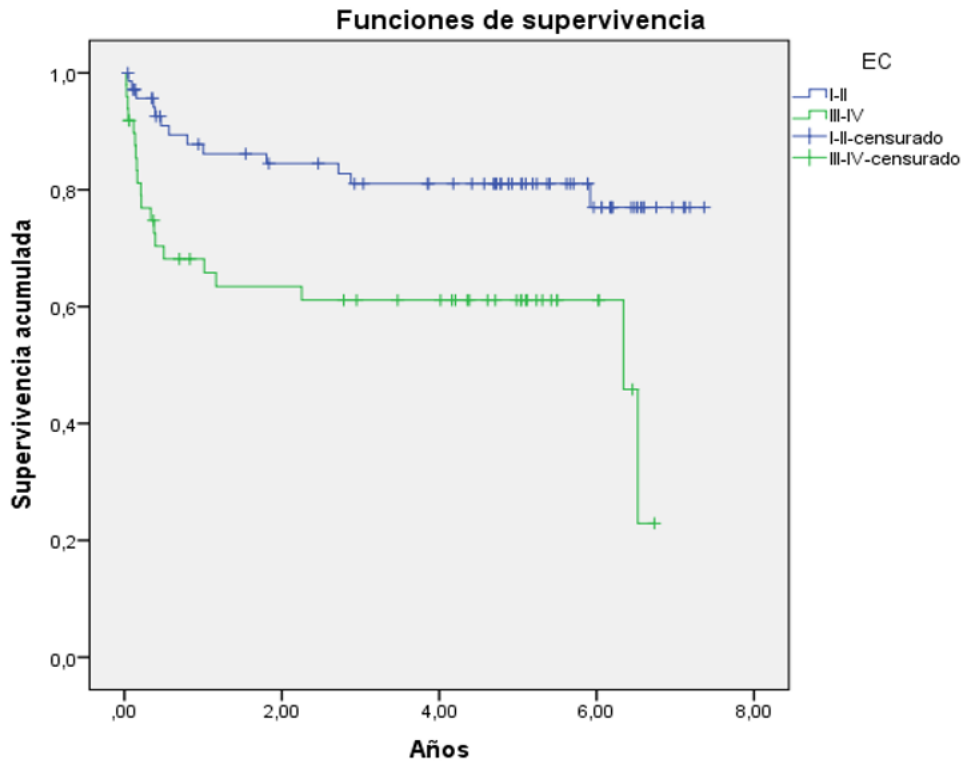
p=0,001

Anexo b. Sobrevida global de acuerdo al ECOG en pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012



p <0.001

Anexo c. Sobrevida global de acuerdo al estadio clínico en pacientes con Linfoma células Grandes B difuso del Hospital Edgardo Rebagliati Martins diagnosticados 2010-2012.



p= 0,004

Anexo 2. Ficha de recolección de datos

1.-FILIACIÓN

Iniciales del Nombre: _____

Sexo:

2.-VARIABLES

Fecha de diagnóstico: _____/_____/____

Subtipo histológico: _____

Edad:

ECOG:

Estadio clínico:

Sitios extranodales:

Deshidrogenasa láctica

Recuento absoluto neutrófilos: _____

Recuento absoluto de linfocitos: _____

Índice neutrófilo/linfocito: _____

Fecha de último control: _____/_____/____

Fecha fallecimiento: _____/_____/____

Causa de muerte: