

**Universidad Peruana Unión**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
Escuela Profesional de Medicina Humana



*Una Institución Adventista*

**Exámenes laboratoriales relacionados al estadiaje de la  
enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia  
de Perú**

Por:

Everson Dias Koch  
Juan Marco Quispe Reyes

Asesor:

Mc. Jorge Luis Peña Carmelo

Lima, febrero de 2019

## DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA DEL INFORME DE TESIS

Yo Médico Internista Jorge Luis Peña Carmelo, de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina Humana, de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

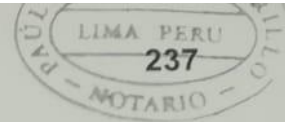
Que el presente informe de investigación titulado: **“Exámenes laboratoriales asociados al estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú”** constituye la memoria que presenta el **Bachiller Juan Marco Quispe Reyes** y el **Bachiller Everson Dias Koch** para aspirar al título de Profesional de Médico Cirujano, cuya tesis ha sido realizada en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

Las opiniones y declaraciones en este informe son de entera responsabilidad del autor, sin comprometer a la institución.

Y estando de acuerdo, firmo la presente declaración en Lima, el 15 de febrero del 2019

  
Médico internista Jorge Luis Peña Carmelo

Asesor



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Lima, Naña, Villa Unión, a 20 día(s) del mes de febrero del año 2012 siendo las 12:30 horas, se reunieron en el Salón de Grados y Títulos de la Universidad Peruana Unión, bajo la dirección del Señor Presidente del jurado: Ms. Manuel Cecilia Toledo el secretario: Mc. Luis Felipe Jaraña Chave y los demás miembros: Mc. José Alejandro Lozano Saavedra y el asesor: Mc. Jorge Luis Peña Comuelo

con el propósito de administrar el acto académico de sustentación de la tesis titulada: "Exámenes laboratoriales relacionados al estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú".

de el(los)/la(las) bachiller(es): a) Everson Dias Koch b) Juan Marco Quipe Reyes conducente a la obtención del título profesional de Médico Cirujano (Nombre del Título Profesional)

El Presidente inició el acto académico de sustentación invitando al (los)/a(la)/(las) candidato(a)s hacer uso del tiempo determinado para su exposición. Concluida la exposición, el Presidente invitó a los demás miembros del jurado a efectuar las preguntas, y aclaraciones pertinentes, las cuales fueron absueltas por el(los)/la(las) candidato(a)s. Luego, se produjo un receso para las deliberaciones y la emisión del dictamen del jurado.

Posteriormente, el jurado procedió a dejar constancia escrita sobre la evaluación en la presente acta, con el dictamen siguiente:

Candidato (a): Everson Dias Koch

Table with columns: CALIFICACIÓN, ESCALAS (Vigesimal, Literal, Cualitativa), Mérito. Row 1: Aprobado, 19, A, Excelente, Excelencia

Candidato (b): Juan Marco Quipe Reyes

Table with columns: CALIFICACIÓN, ESCALAS (Vigesimal, Literal, Cualitativa), Mérito. Row 1: Aprobado, 19, A, Excelente, Excelencia

(\*) Ver parte posterior

Finalmente, el Presidente del jurado invitó al(los)/a(la)/(las) candidato(a)s a ponerse de pie, para recibir la evaluación final y concluir el acto académico de sustentación procediéndose a registrar las firmas respectivas.

Signatures of Presidente, Asesor, Candidato/a (a), Secretario, Miembro, and Candidato/a (b)

## **Dedicatoria**

A mis padres Irineo y Najla por el apoyo incondicional durante toda la carrera de medicina. Agradezco el soporte financiero y emocional durante todo el periodo de elaboración de este trabajo.

A mi hermana Evelyn por tener paciencia y brindarme el soporte emocional para culminar la carrera de Medicina Humana y así dar lo mejor de mí.

Everson Dias Koch

A mis padres y hermanos, fueron mi inspiración para llegar lejos. Me enseñaron que para lograr algo hay que ser disciplinados y esforzarse cada día para lograr tus sueños como dice una frase "La disciplina tarde o temprano vencerá a la inteligencia".

Juan Marco Quispe Reyes

## **Agradecimientos**

Estamos agradecidos con Dios, por permitirnos llegar a este momento muy anhelado. A la Escuela de Medicina de la Humana Universidad Peruana Unión, al permitirnos ser parte de ella. Nuestro asesor Jorge Luís Peña Carmelo - Médico Internista, que desde que se le planteo la idea del proyecto nos brindó su ayuda incondicional, dando ánimos a seguir adelante para poder culminar este trabajo.

## Índice de contenidos

Contenido	
Dedicatoria .....	II
Agradecimientos .....	III
Resumen.....	IX
Abstract .....	X
Capítulo I.....	1
Problema.....	1
1. Planteamiento del problema .....	1
2. Formulación del problema .....	3
3. Objetivos de la investigación .....	3
4. Justificación del problema .....	3
5. Marco bíblico y filosófica.....	4
Capítulo II.....	4
Revisión de la literatura .....	4
1. Antecedentes de la investigación .....	5
2. Bases Teóricas .....	7
Definición de términos.....	13
Capítulo III.....	14
Materiales y métodos.....	14
1. Tipo y diseño del estudio .....	14
2. Descripción del área o institución donde se realizó el estudio .....	15
3. Población y muestra .....	15
a. Criterios de inclusión .....	16
b. Criterios de exclusión .....	16
4. Instrumento y proceso de recolección de datos .....	17
5. Tabulación y análisis de datos .....	18
a) Tabulación.....	18
c. Análisis de datos.....	19
6. Aspectos éticos.....	19
Capítulo IV .....	20
Resultados y discusión .....	20
1. Descripción de Resultados .....	20
2. Análisis y discusión.....	24

Capítulo V .....	27
Conclusiones y recomendaciones.....	27
1. Conclusiones.....	27
2. Recomendaciones .....	28
Referencias bibliográficas.....	29

## Índice de tablas

Tabla 1 Clasificación de linfomas según la OMS -adaptación .....	8
Tabla 2 Análisis descriptivos de las variables de estudio en pacientes con linfoma de un Hospital de Referencia de Perú.....	20
Tabla 3 Análisis descriptivo entre los exámenes laboratoriales según estadiaje de la enfermedad de un Hospital de Referencia de Perú.....	21
Tabla 4 Relación entre los exámenes laboratoriales y el estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma de un Hospital de Referencia de Perú.....	23
Tabla 5 Relación entre el Virus de Epstein Barr y el estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma de un Hospital de Referencia de Perú.....	23
Tabla 6 Prueba de normalidad .....	35



### **Índice de Anexos**

Anexo 1 Instrumentos de recolección de datos (referencial).....	33
Anexo 2 Prueba de normalidad .....	34
Anexo 3.....	35
Anexo 4.....	37
Anexo 5.....	38

### **Índice de gráfico**

Gráfico 1 Proceso de selección de muestra .....	15
---	----

## Símbolos usados

B2M: Beta 2-microglobulina

DLCL: Linfoma Difuso de Células Grandes

FDG: Flúor-18-2-fluoro-2-desoxi-d-glucosa

INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

LNH: Linfoma no Hodgkin

LH: Linfoma de Hodgkin

LDH: Lactato Deshidrogenasa

OMS: Organización Mundial de la Salud

PTLD: Trastornos linfoproliferativos post trasplantes

PET: Tomografía por emisión de positrones

PET/TC: Tomografía por emisión de positrones combinada con Tomografía computarizada

TC: Tomografía computarizada

VEB: Virus de Epstein Barr

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## Resumen

**Introducción:** Los linfomas, tradicionalmente son considerados como tumores del sistema linfático. Para determinar el tipo de tratamiento y pronóstico se utiliza un sistema de estadiaje de la enfermedad. La necesidad de medidas prácticas y accesibles con la finalidad de reproducir en diferentes instituciones para que el personal de salud pueda utilizar como alternativa de estadiaje del linfoma ayudando en la decisión para el tipo de tratamiento y el pronóstico del paciente.

**Objetivos:** Determinar que exámenes laboratoriales (lactato deshidrogenasa, beta 2 microglobulina, hemoglobina y la serología para Epstein Barr) están relacionados a estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú en el periodo 2016-2018.

**Materiales y Métodos:** Estudio de diseño no experimental, de corte transversal, descriptivo y correlacional. Con una población 1048, mediante la aleatorización simple, se sacó una muestra de 263 pacientes de los cuales 183 cumplieron los criterios de inclusión.

**Resultados:** Se encuentra relación los exámenes laboratoriales de LDH, B2M y hemoglobina con el estadio de la enfermedad, sin embargo con el VEB no se encontró relación con respecto al estadio de la enfermedad.

**Conclusión:** Los siguientes exámenes de laboratorio: LDH, B2M y la hemoglobina son de utilidad para ver el estadio de la enfermedad.

**Palabras clave:** Linfoma, exámenes laboratoriales y estadio de la enfermedad

## Abstract

**Introduction:** Lymphomas are traditionally considered as tumors of the lymphatic system. To determine the type of treatment and prognosis, a disease staging system is used. The need for practical and accessible measures in order to reproduce in different institutions so that health personnel can use as an alternative staging lymphoma helping in the decision for the type of treatment and the patient's prognosis.

**Objectives:** To determine which laboratory tests (lactate dehydrogenase, Beta 2-microglobulin, hemoglobin and serology for Epstein Bar) are related with staging of the disease in patients with lymphoma in a reference hospital in Peru in the period 2016-2018.

**Materials and Methods:** Non-experimental design study, cross-sectional, descriptive and correlational. With a 1048 population, by simple randomization, a sample of 263 patients was taken out of which 183 met the inclusion criteria.

**Results:** Laboratory tests for LDH, B2M and hemoglobin were related to the stage of the disease, however with EBV no relationship was found regarding the stage of the disease.

**Conclusion:** The following laboratory tests: LDH, B2M and hemoglobin are useful to see the stage of the disease.

**Keywords:** Lymphoma, laboratorial exams and staging of the disease.

## Capítulo I

### Problema

#### 1. Planteamiento del problema

Se estima que 14.1 millones de casos nuevos de cáncer y 8.2 millones mueren de cáncer a nivel mundial, del cual los linfomas está en entre los 15 canceres más comunes tanto en incidencia y mortalidad. El Linfoma no Hodgkin (LNH) representa el 2.7% y el Linfoma Hodgkin (LH) el 0.5% de todos los tipos de cáncer a nivel mundial. (1) En los linfomas es más frecuente en varones que en mujeres, la edad en que se hace el diagnóstico en los LNH es más frecuente a partir de los 50 años, en el LH tiene su dos picos en la incidencia, suelen representarse a los 20 y 60 años en promedio; con respecto a la incidencia en el LNH la tendencia aumenta cada año, cosa que no sucede en el LH que mantiene su incidencia. (2) En otros países como el Reino Unido la incidencia del LNH es el 85.6% y el LH 14.4%, la incidencia es mayor en el sexo masculino pero no hay diferencias en la mortalidad entre ambos sexos. (3) En Estados Unidos aproximadamente el 80% son LNH y 20% LH, la incidencia y prevalencia es mayor en el sexo masculino, en relación a la mortalidad la predominancia es en el sexo masculino. (4) En España la incidencia del LNH es el 84% y el LH 8,2%, las que no se encuentran en este porcentaje son otros tipos de cáncer como los tipos de leucemias; la incidencia es predominante en el sexo masculino. (5) En países de Latinoamérica como Colombia y Chile la epidemiología es similar con el Reino Unido y Estados Unidos, donde hay predominancia en el LNH en comparación con el LH, entre los sexos y la mortalidad es mayor en el sexo masculino. (6,7)

De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), se estima que la incidencia anual del cáncer en el Perú es de 150 casos por cada 100 000 habitantes aproximadamente, lo que correspondería a 45 000 nuevos casos por cada año, llegando a ser la segunda causa de mortalidad en el Perú. El mayor porcentaje de los diagnósticos de cáncer se realiza cuando la enfermedad está en un estadio avanzado, alcanzando el 75% de los casos diagnosticados. (8) El LNH representó el 4,8% de todas las neoplasias malignas, de los cuales el 52,2% se presentaron en varones; los casos de LH es menor en porcentaje y también hay predominancia de casos en varones. En el año 2016 se reportaron 629 casos de LNH y 81 casos de LH.(9,10) El 61,5% de los casos de linfoma provienen de Lima donde hay predominancia de la zona norte y el 25,3% de zona andina.(11)

La incidencia de los linfomas está en aumento, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro. El estadiaje de la enfermedad es un pre requisito para determinar el tipo de tratamiento y pronóstico, para este fin se utiliza la tomografía computarizada (TC). (12) La necesidad de nuevas formas de hacer el estadiaje de la enfermedad de manera que sea fácil de medir y reproducible para que los profesionales en el área médica la puedan utilizar, surge porque la TC y métodos más modernos como la tomografía por emisión de positrones combinada con Tomografía computarizada (PET/TC) tienen un alto costo, poca accesibilidad ya que solo se encuentra en centros especializados y hospitales de alta complejidad, la cual requiere personal entrenado para su interpretación. Frente a esta situación se plantean estudios con exámenes de laboratorio se utilicen como una manera de hacer el estadiaje de la enfermedad de manera práctica y poder reproducir en otras instituciones. (13)

En el estudio de Naghmana M et al. Estudiaron beta 2-microglobulina (B2M) y el lactato deshidrogenasa (LDH) buscando la relación con el estadio de la enfermedad, demostraron que son de utilidad como forma no invasiva. (14) En dos estudios similares utilizan exámenes de laboratorio como proteína c reactiva y ferritina relacionándolos al pronóstico y estadiaje de la enfermedad, como medidas alternativas. (15,16)

Sin embargo, en un estudio donde se busca relacionar el LDH, B2M y el factor de crecimiento endotelial con el estadio de la enfermedad encontraron que era de utilidad el LDH, sin embargo tenía una muestra de 29 personas.(17)

En otro estudio muestra a la hemoglobina como una manera fácil de ver el pronóstico en pacientes con linfoma, por ser muy frecuente en pacientes los niveles bajos de hemoglobina sugiere que también podría ser utilizado como una herramienta para el estadiaje, recomendando más estudios que puedan apoyar esta nueva opción. (18)

En el estudio de Roshani G 2017 et al. Menciona que el virus de Epstein Barr (VEB) se presenta reactivo en los linfomas, se atribuye que la infección por el VEB está implicado en la etiopatogenia de los linfomas, sin embargo refiere que se necesita estudios prospectivos para su evaluación. (19)

La búsqueda de nuevos marcadores biológicos que apoyen al diagnóstico, estadificación de la enfermedad y la evaluación de pronóstico; se ha tomado en cuenta, la cual abre paso a marcadores que estén al alcance del personal de salud puedan ser utilizados con los fines mencionados. (20)

En nuestro medio se utilizan exámenes de laboratorios, que son los siguientes: lactato deshidrogenasa (LDH), beta 2-microglobulina, hemoglobina y serología para el virus de

Epstein Barr (VEB). Los cuales en otros estudios se ha relacionado con el pronóstico, estadiaje de enfermedad y el tratamiento; sin embargo en nuestra realidad se necesita de estudios que se ajusten a nuestra población, tomando relevancia. Los estudios relacionados con el tema son de otros países con distintas características en su población. Lo cual deja un vacío de como seria en nuestro medio un estudio donde se busque la relación de los exámenes de laboratorio y el estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma.

## **2. Formulación del problema**

¿Determinar cuáles son los exámenes laboratoriales relacionados a extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Perú en el año del 2016-2018?

## **3. Objetivos de la investigación**

### **Objetivo General**

- Determinar los exámenes laboratoriales relacionados a extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar la relación de los valores de laboratorio de LDH y la extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú.
- Determinar la relación de los valores de laboratorio de beta 2 microglobulina y la extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú.
- Determinar la relación de los valores de hemoglobina y la extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú.
- Determinar la relación de los resultados de laboratorio para Epstein Bar y la extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú.

## **4. Justificación del problema**

- Relevancia teórica

La investigación aporta información de manera actualizada y sistematizada sobre las variables de estudio, que posteriormente servirá en investigaciones del campo medico de medicina interna y oncología. El cual podrá ampliar conocimientos sobre la importancia de los exámenes de laboratorio relacionados al estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma.

- Relevancia metodológica

La importancia de esta investigación es que existen pocos estudios en nuestra población, por ser una población diferente a países europeos, norteamericanos, asiáticos, entre otros. Estudios que se ajusten a nuestra realidad, generando información para estudios posteriores. Además el tipo de investigación, servirá como base para realizar estudios observacionales en la cual se busque otros exámenes de laboratorio relacionados al estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma.

- Relevancia social

Se plantea nueva alternativa para lugares donde tienen recursos limitados y circunstancias propias de la enfermedad que impidan el uso tradicional de estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma. El estudio que trata de buscar medidas más económicas, en consecuencia traerá beneficios en el uso de recursos en el sistema de salud público y las entidades privadas. Además que no se tiene conocimiento del impacto económico a corto y largo plazo con este tipo de estudios.

- Relevancia práctica

Medidas prácticas y accesibles para reproducir en diferentes instituciones para que el personal de salud pueda utilizar como alternativa de estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma ayudaría en la decisión para el tipo de tratamiento y el pronóstico del paciente.

## **5. Marco bíblico y filosófica**

Como dice la siguiente cita del libro de Ministerio de Curación: “En campos de condiciones tan adversas y desalentadoras que pocos quieren ir allá, se han realizado cambios notables mediante los esfuerzos de obreros abnegados.” Por tal motivo el trabajo se motiva en buscar nuevas alternativas para el beneficio de los pacientes. También fuimos creados para tener salud, como dice la siguiente cita “Amado, deseo que prosperes en todo, y tengas salud, así como prosperas espiritualmente.” (3 Juan 1:2). Si bien es cierto puede tomar mucho trabajo buscar opciones, un pequeño avance contribuye para que en un futuro se tenga nuevas herramientas, de forma restablecer la salud de los pacientes que tienen linfoma. (21)

## **Capítulo II**

### **Revisión de la literatura**



## 1. Antecedentes de la investigación

En Italia, de acuerdo con E. Mora 1999, en su revisión bibliográfica titulado "The biological markers of non-Hodgkin's lymphomas: the role in diagnosis, prognostic assessment and therapeutic strategy" menciona que existen marcadores serológicos, inmunofenotípicos y marcadores tumorales que apoyan al diagnóstico, estadificación de la enfermedad y la evaluación de pronóstico. Entre los marcadores serológicos menciona a los siguientes: LDH, B2M, CA 125 y la Interleuquina 6. (20)

Rotenberg et al. 1894, en su trabajo: "Elevation of serum lactic dehydrogenasa level as an early marker of occult malignant lymphoma" menciona que el aumento de los niveles de LDH está relacionado con la actividad de la enfermedad y el pronóstico. En su trabajo de serie de casos llega a la conclusión que es un marcador temprano de linfoma oculto. (22)

De acuerdo con el estudio del autor "The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project" 1993, la clasificación de Ann Arbor es usado para el estadiaje de la enfermedad pero no define el pronóstico a largo plazo en pacientes con LNH de alto grado. En su metodología trabaja con 16 instituciones usando el "índice internacional para pronóstico" en la cual el LDH está incluido. Llega a la conclusión que este índice internacional podría ser útil para el tratamiento y pronóstico. (23)

En Japón en la publicación de Yuri O. et al. 2015, titulado "Clinical factors indicating the presense of malignant lymphoma before lymph node dissection" con el objetivo de investigar el LDH como factor importante de diagnóstico y establecer la biopsia de ganglios linfáticos. El trabajo contó con una muestra de 191 pacientes con linfoma, en la cual todos fueron sometidos a biopsia y medición del LDH. Vieron que el LDH mayor e igual a 203 U/L está asociado como diagnóstico de linfoma. (24)

Litam P. et al. 1991, en su estudio titulado "Prognostic value of serum beta 2 microglobulin in low grade lymphoma" tenía el objetivo ver el valor pronostico del B2M en pacientes con linfoma de bajo grado. El estudio fue de tipo cohorte en 80 pacientes durante 21 meses en pacientes con linfoma sin tratamiento previo. Los resultados fueron que pacientes con valores > 3.0 mg/L tenían mayor tasa de resistencia al tratamiento y el estadiaje de la enfermedad era mayor. Concluyen que el B2M es un buen predictor de respuesta al tratamiento. (25)

En Korea el autor Seyoung S et al. 2016 En su trabajo titulado "Prognostic significance of serum beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era" se planteó como objetivo determinar el valor pronostico del examen de laboratorio B2M en pacientes con linfoma de células B en la era del tratamiento con rituximab, como metodología recolecto 833 pacientes sin tratamiento previo que posteriormente recibieron quimioterapia más rituximab, el seguimiento duro 5 años. Los hallazgos fueron un hazard ratio (HR) de 1.7

con intervalo de confianza al 95% de 1.29-2.24  $p=0.005$ , lo que se interpreta como un mal factor pronóstico. (26)

En Italia Riccardo Dolcetti 2005, en su trabajo de revisión titulado “Cross-talk between Epstein Barr virus and microenvironment in the pathogenesis of lymphomas” menciona que el VEB impulsa directamente la transformación neoplásica de las células linfoides, resultando en el desarrollo de una variedad de trastornos linfoproliferativos. Por este motivo el requerimiento de estudios que lo relacionen nuevos tratamientos tendría un impacto en el pronóstico.(27)

En Rusia el autor Zubrikhina G et al. 2015 Con su trabajo “The characteristics of anemic syndrome in patients with prevalent phases of Hodgkin lymphoma before treatment” menciona que de 25 pacientes 18 tienen anemia por trastornos crónicos en pacientes no fueron sometidos a ningún tratamiento previo, en sus conclusiones dice que el diagnóstico adecuado del tipo de anemia es importante con la finalidad de su corrección, para que posteriormente pueda iniciar tratamiento. (28)

En India, Roshani G et al. 2017 en su investigación titulado “Study of association of Epstein-Barr virus in lymphomas by Epstein-Barr virus-encoded RNA in situ hybridization: An Indian perspective from a tertiary care cancer institute”, su objetivo fue ver el rol que juega el VEB como agente etiológico y su comparación con la literatura. Para fines del estudio se estudió 184 casos con búsqueda de ácido ribonucleico (ARN) del VEB. Encontraron que el 90.3% de los pacientes expresaron ácido ribonucleico (ARN) del VEB. Concluyendo que las estadísticas son similares a la literatura pero que se necesita más estudios para dar soporte para determinar si el VEB es agente etiológico de los linfomas. (19)

En Turquía Kenyi M et al. 2018 en su trabajo “Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Single-Center Retrospective Study” con el objetivo de buscar biomarcadores pronósticos en pacientes con linfoma de células B grandes, como muestra obtuvo 185 pacientes de los cuales 121 eran del sexo masculino y 64 del sexo femenino. Como resultados encuentra que en pacientes con un Ann Arbor en estadio III y IV tienen hemoglobina menor de 10 g/dL y la albumina menor de 3.5 g/dL. Concluye que los pacientes con anemia tienen un peor pronóstico antes de iniciar el tratamiento y también tiene utilidad para el estadiaje de la enfermedad. (18)

Lazzarino M et al 1998, en su estudio titulado “Serum CA 125 is of clinical value in the staging and follow up of patients with non-Hodgkin’s Lymphoma”, el CA 125 que utilizado en cáncer de ovario también puede ser utilidad en el LNH, tenía como muestra 157 pacientes, encontrando que niveles altos del CA 125 estaba asociado a un estadiaje de la enfermedad avanzado y progresión de la enfermedad. Como conclusiones relaciona altos niveles de CA 125 con el estadiaje de la enfermedad como nuevo marcado biológico, en conjunto de otros exámenes de laboratorio. (29)

En otro estudio de Amrita K et al. 2014 En su estudio titulado “HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options” hace referencia que el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) incrementa el riesgo de tener linfoma, especialmente el linfomas de células B, que son más comunes en individuos inmunocomprometidos. Muchos de estos linfomas también tienen una infección concomitante con otros virus como por ejemplo el VEB o el virus del herpes humano tipo 8, el tratamiento en estos pacientes es controlar el VIH y concomitantemente el linfoma.(30)

Para el caso, Wolf T et al. 2005 en su estudio se planteó como objetivo tiene determinar en impacto de tratamiento antirretroviral en pacientes con LNH y VIH. Recolectado información de 214 casos para luego someterlos a un análisis retrospectivo. Llega a la conclusión que el tratamiento para el LNH y del VIH, no tiene tienen diferencia, por lo tanto se necesita nuevos estudios prospectivo para ver nuevas opciones de tratamiento y estimar el pronóstico. (31)

En Perú, la autora Castillo G 2017 en su estudio titulado “Características clínicas, epidemiológicas y respuesta al tratamiento de pacientes con Linfoma no Hodgkin, hospital nacional dos de mayo 2004-2011, Lima Perú” el objetivo de su trabajo fue determinar las características clínicas, epidemiológicas y la respuesta al tratamiento en pacientes con LNH, evaluando 126 casos de LNH entre los años 2004 y 2011, como resultados encontró que la edad promedio fue 48 años, correspondiendo 59.6% al sexo masculino. El 30.2% y 33.3 % se encontraban en estadio II y III, respectivamente. Concluyo que los pacientes con LNH atendidos en el hospital donde realizo el trabajo, tienen características semejantes a las reportadas en la literatura mundial. (32)

La investigadora Acevedo Z 2015, su investigación realizado en Perú con el título “Características clínico-patológicas y su implicancia en la sobrevida de pacientes con linfoma de células del manto instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2002 – 2012” con el objetivo de conocer la características más resaltantes que estén relacionadas con el tiempo de sobrevida. Encontró una mediana de edad de 64 años, a predominio de varones (3,7:1), el sitio primario de presentación fue el ganglionar con 87,9%, el estadio clínico III- IV con el 87% y el 95,7% de estos, presentaron infiltración de médula ósea. La presencia de síntomas B otorga una menor sobrevida con una media de 18,4 meses ( $p=0,006$ ), B2MG con 17,6 meses ( $p=0,044$ ) el compromiso extranodal con un media de 18,7 meses ( $p=0,003$ ) y la infiltración de médula ósea con 18,2 meses ( $p=0,003$ ). Concluye que los pacientes con linfoma de células del manto presentan una variedad de características clínicas patológicas que modifican la sobrevida. (33)

## **2. Bases Teóricas**

### **Definición y clasificación de los linfomas**

Los Linfomas, tradicionalmente considerados como tumores del sistema linfático, poseen una definición más reciente como tumor del sistema inmune, Aunque algunas presentaciones permanecen como tumores localizados, otras presentaciones pueden expandirse y dispersarse a otras partes del cuerpo como la médula ósea y sangre como progresión de la leucemia (34)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las neoplasias en distintas categorías de diagnóstico que se definen por sus características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas. Las neoplasias que no se ajustan a las entidades definidas se colocan en categorías que capturan diversos tipos de tumores (por ejemplo, linfoma periférico de células T, no especificado de otra manera) o en categorías limítrofes de "zona gris" que se usan para casos que comparten características de más de una entidad (por ejemplo, LH y linfoma difuso de células B grandes). Cuando es posible, los diferentes tipos de tumores se agrupan por linaje. Que son los siguientes:

- a) Neoplasias mieloides: Derivadas de las células progenitoras de la médula ósea que normalmente se convierten en eritrocitos, granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos o megacariocitos.
- b) Neoplasias linfoides: Derivados de diversos tipos de progenitores de células B (derivados de la médula ósea), progenitores de células T (derivados del timo), linfocitos T maduros (células T citotóxicas, células T cooperadoras o células reguladoras T) y linfocitos B maduros (células B o células plasmáticas). Históricamente, las neoplasias linfoides que se presentan con compromiso de la médula ósea y la sangre (leucemia) se han segregado de aquellas que se presentan como una masa (linfoma). Sin embargo, ahora se aprecia que cualquier "linfoma" puede evolucionar a un cuadro leucémico, cualquier "leucemia" puede presentarse ocasionalmente como una masa. Las neoplasias linfoides se agrupan principalmente dependiendo de si son de derivación de células B, T o natural killer (NK).
- c) Neoplasias histiocíticas o dendríticas: Derivados de células que normalmente se convierten en células presentadoras de antígenos (células dendríticas) o macrófagos tisulares (histiocitos). (35)

*Tabla 1 Clasificación de linfomas según la OMS -adaptación*

<b>Tipos del Linfoma no Hodgkin</b>	<b>Linfoma de Hodgkin (tipos especialmente designados de linfoma de las células B)</b>
-------------------------------------	--

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Linfomas de células B       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Linfoma difuso de células B grandes</li> <li>b. Linfoma folicular</li> <li>c. Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (TLAM)</li> <li>d. Linfoma linfocítico pequeño - Leucemia linfocítica crónica</li> <li>e. Linfoma de células del manto</li> <li>f. Linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes</li> <li>g. Linfoma linfoplasmacítico- Macroglobulinemia de Waldenström</li> <li>h. Linfoma esplénico de zona marginal</li> <li>i. Linfoma intravascular de células grandes B</li> <li>j. Linfoma de efusión primaria</li> </ol> </li> <li>2. Linfomas de células T y CN       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Linfoma extranodal T o CN</li> <li>b. Linfoma cutáneo de las células T (síndrome de Sézary y micosis fungoide)</li> <li>c. Linfoma anaplásico de células grandes</li> <li>d. Linfoma angioinmunoblástico de las células T</li> </ol> </li> <li>3. Inmunodeficiencia-Trastornos linfoproliferativos asociados</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tipo de predominancia nodular linfocítica</li> <li>2. Tipo clásico       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Tipo de esclerosis nodular</li> <li>b. Tipo de celularidad mixta</li> <li>c. Tipo clásico de abundancia de linfocitos</li> <li>d. Tipo de disminución de linfocitos</li> </ol> </li> </ol>
--	---

Con el objetivo de ayudar en la identificación de grupos homogéneos y entidades bien definidas para facilitar el reconocimiento de enfermedades no comunes que requieren alguna otra aclaración, se refina aún más y se amplía el uso de criterios de diagnóstico objetivos (por ejemplo, marcadores moleculares particulares) para entidades claramente definidas. Por lo que la OMS menciona que el diagnóstico de las diversas neoplasias linfoides no depende solo de su ubicación anatómicamente de las células tumorales, sino de la célula de origen del tumor, según la morfología, el inmunofenotipo y los hallazgos genéticos. Como resultado, varias entidades previamente consideradas distintas ahora se agrupan en categorías de

diagnóstico individuales. Como por ejemplo la Leucemia linfocítica crónica y Linfoma linfocítico pequeño, Leucemia linfoblástica de células B precursoras y Linfoma linfoblástico de células pre-B, Leucemia linfoblástica de células pre-T y Linfoma linfoblástico de células pre-T. De esta forma, la OMS en una revisión de 8 años publicó una nueva clasificación de las neoplasias linfoides y las que les acompañan se dividen en 05 grupos principales: Neoplasias de las células B maduras, células T o NK, LH, trastornos linfoproliferativos post trasplantes (PTLD), neoplasias de células dendríticas y histiocíticas. Además de poseer subtipos en cada grupo principal, cada una posee un amplio rango de presentación clínica, evolución y respuesta al tratamiento. (36)

Para la evaluación clínica de un paciente con Linfoma requiere una historia completa que incluya años, sexo, ausencia o presencia de fiebre mayor 38.3 ° C, escalofríos, sudoración nocturna, sensación nocturna de empapado o pérdida de peso inexplicable más de 10% de masa corporal durante 6 meses, la fatiga, el prurito y el dolor inducido por el alcohol en pacientes con LH. Considerando que estos factores rara vez dirigen el tratamiento, se necesita ampliar estudio de imágenes. (36)

El examen físico incluye la medición de nodal, el tamaño del bazo y del hígado en centímetros por debajo del margen costal respectivo de la línea medioclavicular. Sin embargo, la sensibilidad en el examen físico es variable entre los observadores. Por lo tanto, la organomegalia se define formalmente mediante estudios por imágenes. Las pruebas de laboratorio y otras investigaciones necesarias para la determinación de los índices pronósticos para los diferentes subtipos de linfoma y el manejo general del paciente, incluida la evaluación de comorbilidades. (36) (37)

La disponibilidad de terapias más efectivas para el linfoma, se han tornado cada vez más sensibles y específicas gracias a la tecnología para la evaluación de la enfermedad. Brindando una base lógica para la evaluación actualizada del paciente, la estadificación y los criterios de respuesta. Estos deben ser inequívocos y universalmente aplicable además de facilitar la comparación de pacientes y resultados entre los estudios y la evaluación de nuevas terapias por parte de las agencias reguladoras. La estadificación define la ubicación y la extensión de la enfermedad, sugiere información de pronóstico, que permite las comparaciones entre los estudios y proporciona una línea de base contra la cual se puede comparar la respuesta o la progresión de la enfermedad.(38)

### **Estadificación de la enfermedad**

La introducción de las imágenes por tomografía computarizada (TC) a principios de la década de 1970 fue un avance en las medidas no invasivas y su potencial para la estadificación del linfoma maligno pronto se reconoció e investigó. Desde entonces, la TC se ha convertido

gradualmente en la modalidad de imágenes de elección para estadificar el linfoma maligno. En la TC los ganglios linfáticos afectados generalmente están agrandados y tienen una densidad homogénea. Algunos subtipos de linfoma, como el linfoma linfocítico de células pequeñas y la leucemia linfocítica crónica, pueden manifestarse como un aumento en el número de pequeños nódulos. El TC puede localizar los ganglios linfáticos de 5 mm o hasta de menor de diámetro pueden ser detectado en todo el cuerpo. Siendo de gran utilidad para ubicación y extensión de enfermedad. (39)

Desde el diagnóstico inicial hasta el seguimiento posterior al tratamiento, las imágenes desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de pacientes con Linfomas. Históricamente, en el LH las investigaciones de imágenes simples, como las radiografías de tórax, se combinaron con procedimientos invasivos como la linfocintigrafía y la laparotomía de diagnóstico. El TC permitió la visualización no invasiva de los órganos abdominales, dejando obsoleto los procedimientos de estadificación más invasivos. Hoy en día, la tomografía por emisión de positrones (TEP) combinada con la TC en un solo procedimiento (TEP/TC) se considera una imagen de vanguardia en el LH y LNH. Al usar flúor-18-2-fluoro-2-desoxi-d-glucosa (FDG) muestra el metabolismo de la glucosa en el cuerpo con las correlaciones anatómicas proporcionadas por la TC y puede proporcionar una imagen muy clara de las características anatómicas y funcionales de los linfomas. Debido a que el FDG muestra la actividad de la enfermedad y quimiosensibilidad, los linfomas son el tumor ideal para desarrollar estrategias de tratamiento adaptadas a las imágenes. (37)

El PET/TC con FDG se utiliza para la estadificación y la re-estadificación en pacientes con LH y LNH. Muchos estudios revelaron que la PET/TC con FDG tiene mayor sensibilidad y especificidad que la TC en la evaluación de estadificación de LH y DLBCL. (40)(41) La frecuencia de afectación extranodal es aproximadamente del 50%. El 60% en diferentes casos y los sitios más afectados fueron los pulmones, los huesos, la médula ósea, el bazo y el hígado en la LH, mientras que los sitios más afectados en el LNH fueron el bazo, los huesos, la médula ósea, el anillo de Waldeyer y los tejidos blandos. (42)

El uso del PET/CT con FDG cuantitativo que se utiliza para ver el volumen del tumor a nivel metabólico, posiblemente en combinación con otros exámenes de laboratorio, pueden definir mejor los subgrupos de pronóstico y es posible que estas pruebas no solo contribuyan a la estadificación, sino que también influyan en el tipo de terapia elegida y su sincronización, además de poder guiar investigaciones adicionales a otros sitios potenciales de enfermedad o complicaciones, facilitando una mejor selección del tratamiento. (40)

*The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* y la *Union for International Cancer Control's (UICC)* han adoptado la clasificación de Lugano derivada de la clasificación de Ann Arbor con modificaciones de Costwolds, para el LH y LNH, excepto el linfoma cutáneo. Hay 4

estadios para clasificar esta enfermedad. Cada estadio se subdivide entre los que poseen síntomas B y no presentan síntomas.

- **Estadio I:** afectación de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionares (I-E)
  - **Estadio II:** afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
  - **Estadio III:** afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (IIIS) o de ambas (III-ES)
  - **Estadio IV:** afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin afectación asociada de los ganglios linfáticos.
- A:** sin síntomas B
  - B:** presencia de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos
  - X:** Bulky >10 cm.
  - Rs:** Es designado en el estadio del relapso. (36)

La escala de Deauville, (también conocida como 5-point scale). Se utiliza para la evaluación y respuesta del LH y LNH. Por medio de cinco puntos basados en el análisis visual de las imágenes PET/CT con FDG en el sitio del linfoma inicial (tratamiento previo) por medio de los siguientes puntajes:

1. Sin captación
  2. Captación  $\leq$  mediastino
  3. Captación > mediastino, pero  $\leq$  hígado
  4. Captación moderadamente aumentada en comparación con el hígado.
  5. Incremento notable de la captación en comparación con el hígado y / o nuevas lesiones.
- X.** Nuevas áreas de captación que probablemente no estén relacionadas con el linfoma

La puntuación se realiza antes, durante y después de completar el tratamiento. (41)

La interpretación de la puntuación de Deauville de 1 o 2 es consistente con una respuesta metabólica completa. La de 3 depende del contexto clínico. Para la mayoría de los pacientes que se someten a una PET/TC posterior al tratamiento después de la terapia estándar, una puntuación de 3 probablemente representa una respuesta metabólica completa. En contraste, una puntuación de 3 podría ser sub óptima en un paciente que se está evaluando a la mitad del tratamiento. Puntuaciones de 4 o 5 representan enfermedad metabólica residual. (43)



### **Definición de términos**

**Linfoma:** Término general para diversas enfermedades neoplásicas del tejido linfoide.

**Linfoma no Hodgkin (LNH):** Grupo de tumores malignos de tejido linfoide que difieren de Linfoma de Hodgkin, siendo más heterogéneos con respecto al linaje de células malignas, el curso clínico, el pronóstico y la terapia. La única característica común entre estos tumores es la ausencia de células gigantes y células de Reed Sternberg, una característica de la enfermedad de Hodgkin.

**Linfoma de Hodgkin (LH):** Enfermedad maligna caracterizada por un agrandamiento progresivo de los nódulos linfáticos, el bazo y el tejido linfoide general. En la variante clásica,

las células gigantes Hodgkin y células de Reed-Sternberg generalmente multinucleadas están presentes; en la variante predominante de linfocitos nodulares, se observan células linfocíticas e histiocíticas.

**LDH (lactato deshidrogenasa):** Enzima tetramérica que, junto con la coenzima NAD +, cataliza la interconversión de lactato y piruvato. En vertebrados, existen genes para tres subunidades diferentes (LDH-A, LDH-B y LDH-C).

**Beta 2 microglobulina:** Proteína de 11 kDa asociada a la membrana externa de muchas células, incluidos los linfocitos. Es la pequeña subunidad de la molécula MHC clase I. La asociación con beta 2 microglobulina generalmente se requiere para el transporte de cadenas pesadas de clase I desde el retículo endoplásmico a la superficie celular B2M está presente en pequeñas cantidades en suero, líquido cefalorraquídeo y orina de personas normales, y en un grado mucho mayor en la orina y plasma de pacientes con proteinemia tubular, insuficiencia renal o trasplantes de riñón.

**Epstein Barr (Herpes virus tipo 4):** Especie tipo de linfocriptovirus, subfamilia Gamma Herpes Virinae, que infecta células B en humanos. Se cree que es el agente causante de la Mononucleosis Infecciosa y está fuertemente asociada con la leucoplasia vellosa oral, Linfoma de Burkitt; y otras malignidades.

**Hemoglobina:** Son proteínas transportadoras de oxígeno de los eritrocitos. Se encuentran en todos los vertebrados y en algunos invertebrados. El número de subunidades de globina en la estructura cuaternaria dependen de las especies.

## Capítulo III

### Materiales y métodos

#### 1. Tipo y diseño del estudio

El presente estudio es de diseño no experimental, por no intervenir en la manipulación de las variables y observan los fenómenos como se dan en su contexto; de corte transversal ya que los datos son recogidos en un determinado tiempo; correlacional porque busca medir el grado

de relación y cómo interactúan dos o más variables usando métodos estadísticos para generar datos; descriptivo porque mostrara las características de la población.

## **2. Descripción del área o institución donde se realizó el estudio**

El presente estudio se realizó en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que pertenece a la Red Rebagliati ESSALUD, que es institución pública de salud ubicada en distrito de Jesús María, provincia de Lima, departamento de Lima. Está clasificado en el nivel de atención IV categoría III-1, llegando a ser una de las instituciones de salud más grande del Perú. Ofrece los servicios de emergencia, consultorios, laboratorio, UCI (Unidad de cuidados intensivos), hospitalización y una rama de especialidades y sub especialidades en parte clínica y quirúrgica según grupo etario; esta amplia carta de servicios se debe a que es un hospital de referencia de otras redes de salud más pequeñas con la finalidad de hacer el manejo de enfermedades de alta complejidad, contando con más de 1600 camas.

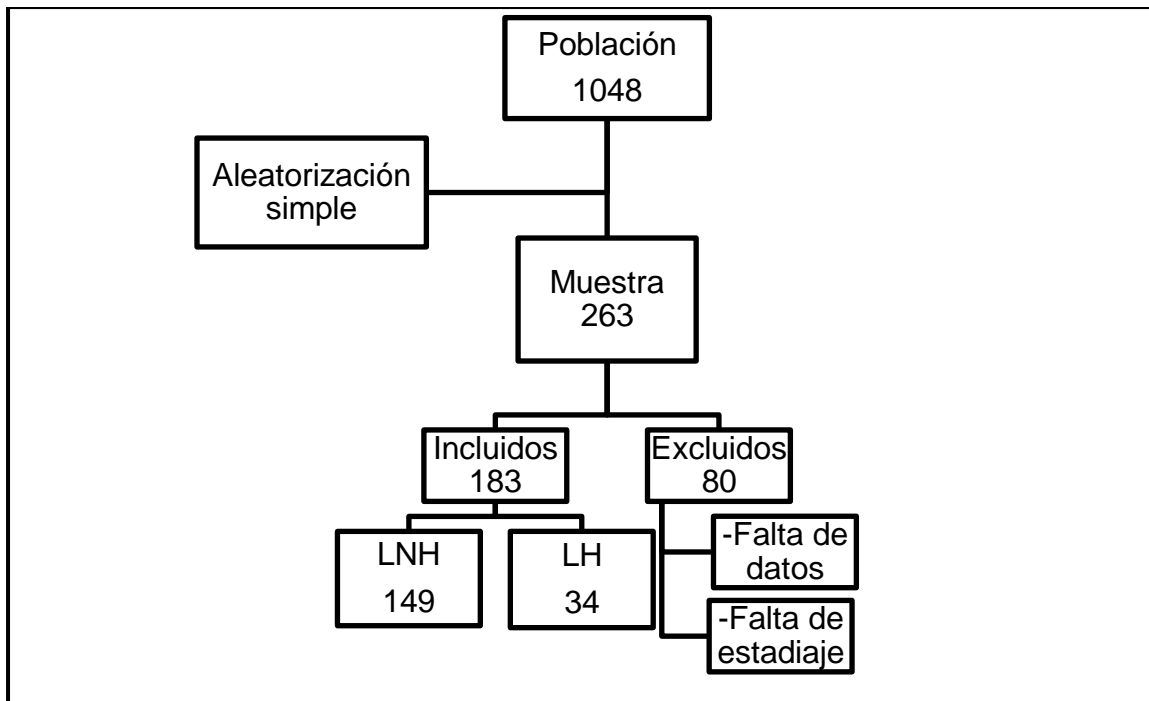
## **3. Población y muestra**

La población seleccionada son pacientes que ingresaron al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins para estudio diagnóstico y tratamiento, estos pacientes ingresan al servicio de Medicina Interna o Pediatría. Los pacientes son de diferentes zonas demográficas del país, debido que dicha institución es un Hospital de referencia a nivel nacional.

Se seleccionaron los casos con diagnóstico de Linfoma en el periodo del año 2016 al 2018. El listado de pacientes con este diagnóstico se solicitó a la oficina de estadística. La población fue de 1048 pacientes de los cuales se realizó la aleatorización simple para la selección de la muestra, recolectándose en total 263 casos. Solo cumplieron los criterios de inclusión 183 casos.

La “formula para calcular la muestra” utilizada en el campo estadístico, se aplicó en este caso con un margen de error de 5% con un intervalo de confianza 95%.

*Gráfico 1 Proceso de selección de muestra*



**a. Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin o no Hodgkin de la Institución (Registrado en la oficina de estadística).
- Que tengan estudios laboratoriales (LDH, beta 2 microglobulina, hemoglobina y serología para Epstein Barr).
- Pacientes con estadaje de la enfermedad (tomografía computarizada).

**b. Criterios de exclusión**

- Paciente sin confirmación diagnóstica (Registrado en la oficina de estadística).
- Pacientes que no tengan estudios laboratoriales completos (LDH, beta 2 microglobulina, hemoglobina y serología para Epstein Barr).
- Pacientes que no tengan estadaje completo de la enfermedad (tomografía computarizada).

#### **4. Instrumento y proceso de recolección de datos**

Se utilizó una ficha de recolección de datos (ver anexo 1), por motivos que solo revisa fuentes secundarias de información y no existe contacto directo con el paciente, ni pretende hacer un sistema de medición, no requirió medidas de aprobación o validación por expertos. A excepción del asesor que verifico si los datos que se buscan estaban de acorde a los fines del estudio.

El proceso de recolección de datos se prosiguió los siguientes pasos:

- La autorización del servicio de medicina interna y con la coordinación de la oficina de estadística para acceder a la lista de pacientes con diagnóstico de linfoma.
- Búsqueda en archivos según códigos de las historias, registrando de forma digital los datos (en supervisión del asesor de la investigación) durante el mes de enero e inicios de febrero del 2019.

## 5. Tabulación y análisis de datos

### a) Tabulación

Formulación del problema	Objetivos	Variables	Población	Tipo de diseño	Instrumentos	Recolección y análisis de datos
¿Determinar cuáles son los exámenes laboratoriales relacionados a extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú en el periodo del 2016 al 2018?	<p><b>Objetivo general:</b> Determinar los exámenes laboratoriales relacionados a extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar la relación de los valores de laboratorio de DHL y la extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú.</li> <li>• Determinar la relación de los valores de laboratorio de Beta 2 microglobulina y la extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú.</li> <li>• Determinar la relación de los valores de hemoglobina y la extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú.</li> <li>• Determinar la relación de los resultados de laboratorio para Epstein Bar y la extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú.</li> </ul>	<p><b>Independientes</b> sexo edad tipo de linfoma LDH, B2-microglobulina, proteinograma electroforético, serología para Epstein Barr y VIH</p> <p><b>Dependientes</b> Estadificación de la enfermedad</p>	Pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin y Linfoma no Hodgkin en pacientes del Hospital en el Periodo del año 2016 al 2018	El trabajo de investigación tendrá un diseño no experimental, observacional analítico, transversal, correlacional	Ficha de recolección de datos	<p><b>Recolección:</b> ficha de datos a partir de las historias clínicas.</p> <p><b>Análisis:</b> programa estadísticoSPSS</p>

### **c. Análisis de datos**

La información recolectada fue ingresada al programa estadístico SPSS para Windows con la creación de una base de datos.

Se realizó una estadística descriptiva de tendencia central, calculando los promedios, rangos para variables cuantitativas, además de las variables cualitativas. Se crearon tablas para presentar la información a partir de la población encontrada, las tablas cruzadas se utilizaron para describir los objetivos previa utilización de pruebas estadísticas de correlación – relación (rho de Spearman) y la prueba de normalidad.

### **6. Aspectos éticos**

Debido a que es un estudio donde se revisó historias clínicas y otras fuentes de información ya mencionadas, se respetó la información personal, manteniéndose el anonimato y el derecho a la confidencialidad en todo momento. El proyecto contó con el apoyo del departamento de Medicina Interna del Hospital Edgardo Rebagliati Martins y del comité de ética de Universidad Peruana Unión. No se requirió consentimiento informado ya que no se tuvo contacto directo con el paciente. Toda la información recolectada se utilizó con un fin científico.

## Capítulo IV

### Resultados y discusión

#### 1. Descripción de Resultados

Tabla 2 Análisis descriptivos de las variables de estudio en pacientes con linfoma de un Hospital de Referencia de Perú.

Variable	Escala	n	%
Edad	Md ± DS	58.03 ± 20.1	
Sexo	Masculino	96	52.5
	Femenino	87	47.5
Días de hospitalización	Mediana	7	
Diagnóstico	Linfoma de Hodgkin	34	18.6
	Linfoma no Hodgkin	149	81.4
Estadio	Estadio I	31	16.9
	Estadio II	43	23.5
	Estadio III	61	33.3
	Estadio IV	48	26.2
Virus de Epstein Barr IgG	Reactivo	175	95.6
	No reactivo	8	4.4
Virus de Epstein Barr IgM	Reactivo	2	1.1
	No reactivo	181	98.9
Lactato deshidrogenasa	Mediana	246 U/l	
Beta 2 Microglobulina	Md ± DS	2.9 ± 2.1 mg/L	
Hemoglobina	Md ± DS	11.2 ± 2.03 g/dL	



En la tabla 2 se observa que la mayoría de los pacientes presentaron una edad de 38 a 78 años, el 52,5% pertenecieron al sexo masculino y el 81,4% fueron diagnosticados con Linfoma no Hodgkin. En cuanto al estadiaje de la enfermedad, el 33,3% se ubicaron en la categoría III, el 26,2% en el IV, el 23,5% en el II y el 16,9% en el I. Del mismo modo, para la interpretación de la estancia hospitalaria, se consideró a la mediana como medida de medición debido a los valores extremos de los datos, demostrándose que la mitad de los participantes estuvieron hospitalizados por más de 7 días y la otra mitad por menos de 7 días. Por otro lado, se halló que el 95,6% de los participantes fueron reactivos al VEB IgG y el 98,9% no reactivo al VEB IgM, siendo reactivo 1,1% al VEB en IgM lo cual representa dos personas.

En torno a los exámenes laboratoriales, la mayoría de pacientes presentaron una B2M entre 0,8 y 5 mg/l, una hemoglobina entre 9 y 13 g/dL, y una LDH con una mediana de 246 U/L.

*Tabla 3 Análisis descriptivo entre los exámenes laboratoriales según estadiaje de la enfermedad de un Hospital de Referencia de Perú.*

		Estadía					Total
			I	II	III	IV	
Lactato deshidrogenasa (U/L)	< 120	n	0	1	0	0	1
		%	0,0%	0,5%	0,0%	0,0%	0,5%
	120 a 246*	n	21	25	28	17	91
		%	11,5%	13,7%	15,3%	9,3%	49,7%
	> 246	n	10	17	33	31	91
		%	5,5%	9,3%	18,0%	16,9%	49,7%
Beta 2 microglobulina (mg/L)	< 1,5	n	10	7	3	2	22
		%	5,5%	3,8%	1,6%	1,1%	12,0%
	1,5 a 3	n	17	32	30	19	98
		%	9,3%	17,5%	16,4%	10,4%	53,6%
	> 3	n	4	4	28	27	63
		%	2,2%	2,2%	15,3%	14,8%	34,4%
Hemoglobina (g/dl)	Normal*	n	12	16	15	8	51
		%	6,6%	8,7%	8,2%	4,4%	27,9%
	Anemia leve*	n	16	21	27	21	85
		%	8,7%	11,5%	14,8%	11,5%	46,4%
	Anemia moderada*	n	3	3	14	14	34
		%	1,6%	1,6%	7,7%	7,7%	18,6%
Anemia severa*	n	0	3	5	5	13	
	%	0%	1,6%	2,7%	2,7%	7,1%	
Total	n	31	43	61	48	183	
	%	16,9%	23,5%	33,3%	26,2%	100,0%	

\*Lactato deshidrogenasa valor normal: 120-246 U/L. beta 2 microglobulina: 0. Valores de hemoglobina Normal:  $\geq 13$  g/dL masculino y  $\geq 12$  g/dL femenino; anemia leve: 10-13 g/dL masculino y 10-12 mg/dL femenino; anemia moderada: 10-7 mg/dL; anemia severa  $< 7$  g/dL.

En la tabla 3 se describe los valores donde existe mayor predominancia según el estadio de la enfermedad observándose que, en el lactato deshidrogenasa se halló que los valores

mayores de 246 se encuentran en el estadio III y IV con un porcentaje de 18% y 16,9% respectivamente, en los valores de 120 a 246 se halló que el estadio I, II y III con un porcentaje 11,5%, 13,7% y 15,3% respectivamente. En la variable de beta 2 microglobulina con valores menores de 1,5 en el estadio I y II se encontraron del 5,5% y 3,8% respectivamente; en los valores de 1,5 a 3 en el estadio II y III se encontraron el 17,5% y el 16,4% respectivamente. En la hemoglobina se halló que lo tenían valores normales en el estadio II y III se encontraron el 8,7% y el 8,2% respectivamente; los que se encontraron en anemia leve en el estadio II, III, IV se encontraron el 11,5%, 14,8% y 11,5% respectivamente; los que se encontraron en anemia moderada en el estadio III y IV se encontró el 7,7% en ambos estadios; en anemia severa en el estadio III y IV se encontró el 33,3% y el 26,2% respectivamente.

*Tabla 4 Relación entre los exámenes laboratoriales y el estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma de un Hospital de Referencia de Perú.*

Exámenes laboratoriales	Estadio de la enfermedad		
	Rho	Sig	n
Beta 2 Microglobulina	0,485	0,0001	183
Hemoglobina	-0,326	0,0001	183
Lactato deshidrogenasa	0,324	0,0001	183

En la tabla 3 se observa que, a partir de la prueba estadística Rho de Spearman, se halló un p-valor de 0,0001 para las variables beta 2 microglobulina, hemoglobina y lactato deshidrogenasa. Al ser un valor menor a 0,05, rechazamos la hipótesis nula y aceptamos la alterna, demostrando que existe relación entre los exámenes laboratoriales y el estadio de la enfermedad en pacientes con linfoma. Asimismo, al interpretar el coeficiente de correlación, encontramos un Rho de 0,485 para el examen B2M, demostrando que existe una correlación moderada con el estadio de la enfermedad. Por otro lado, la variable lactato deshidrogenasa mostró una correlación baja con un Rho de 0,324.

Por último, al analizar el coeficiente de la variable hemoglobina se encontró un Rho de -0,326, evidenciando una correlación baja, pero con una proporcionalidad inversa, es decir, que a un mayor estadio de la enfermedad, menores serán los niveles de hemoglobina.

*Tabla 5 Relación entre el Virus de Epstein Barr y el estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma de un Hospital de Referencia de Perú.*

Virus de Epstein Barr	Estadio de la enfermedad		

	X <sup>2</sup>	Gl	Sig	n
Ig G	5,412	3	0,144	183
Ig M	4,044	3	0,257	183

En la tabla 5 se observa que, a partir de la prueba estadística Chi-cuadrado, se halló un p-valor de 0,144 y 0,257, para las variables VEB IgG e IgM, respectivamente. Al ser mayor a 0,05, aceptamos la hipótesis nula y rechazamos la alterna, demostrando que no existe relación entre el Virus de Epstein Barr y el estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma. Por lo que no se describe en la tabla 3.

## 2. Análisis y discusión

En los objetivos planteados del estudio, para un mejor entendimiento como muestra los datos descriptivos encontramos que el sexo masculino representa el 52,5% de la muestra. La

mayoría presentaron de 38 a 78 años, en el LNH represento el 81,4%. Resultados similares encontró Cano MI et al 2006, en donde seleccionaron 167 pacientes con linfoma de los cuales eran 101 del sexo masculino y 66 del sexo femenino. El LNH 55% de los casos (92 pacientes). La edad de diagnóstico en el estudio fue entre 60 y 70 años de vida. (44) . Comparado con otros estudios, la incidencia del LNH es el 85.6% y el LH 14.4%, con predominio del el sexo masculino. (3) Nuestro estudio muestra características similares con otras poblaciones, por tanto vemos reflejado que nuestra población comparte las tendencias de estadísticas internacionales. Lo cual nos sirve para hacer comparaciones de nuestros resultados con otros estudios.

Con respecto al estadiaje de la enfermedad en nuestro estudio, se muestra que el 33,3% se ubicaron en la categoría III, el 26,2% en el IV, el 23,5% en el II y el 16,9% en el I, con mayor frecuencia en la categoría III y IV. Similares al trabajo de Garcia BB et al 2017, estudio realizado en Cuba pero con pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma, encontraron que el 66,6% se diagnosticó en estadio III de la enfermedad y el 13,3% en estadio IV (80% entre ambos), lo que evidencia que el menor porcentaje entre el estado I y II (20% entre ambos). (45) A pesar de tener distinta población el estadio vemos que la frecuencia de los estadios son similares. Caso que no sucede con el estudio de *Espinoza GC et al 2016*, en donde encontró que de 21 pacientes con diagnóstico de LH, el 19% estaba en el estadio I, el 47.6% en el estadio II, el 28.6% en estadio III y el 4.8% en el estadio IV. Siendo 66.7% pacientes en estadios I y II como diagnóstico temprano y 33.3% de pacientes en un estadio avanzado. (46) Como vemos las estadísticas son diferentes a nuestro estudio, probablemente se deba a otras condiciones no mencionadas en los estudios, logrando captación de la enfermedad en estadios tempranos, entonces se requieren nuevos estudios en diferentes grupos etarios considerando el contexto de cada población.

Yildirim R et al 2009, realizó un estudio con 27 pacientes con LNH, con el estadiaje de Ann Arbor de los cuales 2 estaban en la estadio I, 7 en la estadio II, 7 en la estadio III y 11 en estadio IV. Se observó los niveles de B2M y LDH en suero antes del tratamiento y post tratamiento, encontrándose que a medida que el estadio era mayor los valores de B2M y LDH también aumentaban, considerándose marcadores fuertes de actividad de la enfermedad.(47) Recientemente, muchos investigadores han llegado a la conclusión de que los niveles de B2M solo o en combinación con los niveles séricos de LDH fueron factores críticos e independientes para predecir el estadio de la enfermedad. (25) De acuerdo con F Swan Jr et all 1989, realizaron una investigación de factores pronósticos para pacientes con linfoma de células grandes que ingresaron en el mismo protocolo de tratamiento y que tenían niveles conocidos B2M y LDH antes del tratamiento. Los niveles de B2M y LDH fueron importantes para predecir el tiempo hasta el fracaso del tratamiento y la supervivencia. El nivel sérico de B2M se correlacionó con la carga tumoral. Además que observaron que en comparación con

el sistema de estadificación Ann Arbor, los niveles séricos de B2M y LDH pueden proporcionar un sistema más preciso para definir los grupos de riesgo y por lo tanto permiten un enfoque más racional para el desarrollo y análisis de las estrategias de tratamiento. (48)

Dai et al. 2017, para identificar el valor pronóstico, en el compromiso extranodal y el estadiaje en pacientes con Linfoma de células T / Natural killer extranodal, se utilizó los marcadores bilógicos LDH y B2M, donde un aumento de estos marcadores disminuye la supervivencia. Además de encontrar una relación en la capacidad de estratificar a los pacientes en cuatro grupos con una mayor discriminación en el pronóstico con la B2M y LDH, en comparación con escalas de pronósticos como el Índice de pronóstico internacional (IPI) y el Índice de pronóstico de Corea (IPK). (49) Se calcula que las células de los glóbulos blancos circulares se tornan la fuente principal del aumento de B2M en suero, dada la elevada cantidad de B2M es encontrado sobre la superficie de los glóbulos blancos. (50)

La B2M ha demostrado que existe una relación con el estadio de la enfermedad. Siendo mayor el estadio de enfermedad a mayor elevación de la B2M. *Toth DF et al* 2013, en un estudio de 180 pacientes con diagnóstico de Linfoma, el valor medio de B2M fue de 1.88 mg/l. (51) Menor que lo que se observó en el estudio. *Yoo C et al* 2014, observó que en pacientes con LNH agresivo, el nivel de B2M a en suero aumentó en 40 a 55% de los pacientes.(52)

*Shao Z et all* 2012, El un estudio donde tenía por objetivo ver el mecanismo fisiopatológico por el cual los linfomas producen anemia, encontraron que el 55,6% tenían anemia antes del diagnóstico, el 28,9% hacían anemia durante el tratamiento y el 15,5% nunca presento anemia. Vieron que los niveles altos del interleucina 6 e interferón gamma están inversamente correlacionados con la hemoglobina. (53) En el presente trabajo se relacionó exámenes laboratoriales con la extensión de la enfermedad en pacientes con linfoma, apreciamos que existe un sustento con otros estudios sobre un mecanismo por el cual los pacientes con linfoma tienden a disminuir la hemoglobina.

*Kenji Matsumoto et all* 2017, evaluó el pronóstico en pacientes con el Linfoma difuso de células B grandes con una muestra de 121 hombres y 64 mujeres con edad de 21 a 83 años, donde observó que una hemoglobina menor a 10 g/dL está relacionada con pacientes en un estadio III o IV Ann Arbor. (18) Vemos la importancia del factor pronóstico que tiene la hemoglobina menor a 10 g/dL relacionado con estadiaje de la enfermedad. En nuestro estudio se encontró relación entre los valores bajos de hemoglobina con un mayor estadio de la enfermedad que comparado con el estudio mencionado se complementan.

*Parachini W et all* 2019, realizaron un estudio de prevalencia de anemia y anomalías de las células sanguíneas en la relación con la severidad de linfoma en perros, con lo cual se identificó que la detección de anemia combinada con 3 a más anomalías morfológicas de los eritrocitos en frotis de sangre aumentan la sospecha clínica de linfoma y se asocia con un peor estadio de la enfermedad. En este estudio la anemia y las anomalías de las células

sanguíneas, no fueron evaluadas de manera conjunta pero vemos que existe relación entre la anemia y el mayor nivel del estadio de la enfermedad. (54) Con lo cual al comparar con nuestro estudio vemos que también existe relación con el estadio de la enfermedad a pesar que de que los diseños y la muestra son diferentes.

La media de hemoglobina en el presente estudio fue de 11.2 g/dL, similar al estudio de Stefan Hohaus et al 2010. Los hallazgos fueron 65 pacientes con LH, de los cuales 30 pacientes tenían anemia, 20 pacientes tenían anemia clasificada como leve a moderada (hemoglobina 10 a 12g/dL), con relación de la anemia severa (hemoglobina menor a 8 g/dl) los pacientes estaban en el estadio IV de la enfermedad. También refiere que el síntoma de la presentación inicial en pacientes con LH, es la anemia en hasta un 40%. (55) Por tanto nuestro estudio frente a diferentes estudios de anemia tienen un soporte en hallazgos similares y la explicación fisiopatológica, la cual en este estudio se ve la relación de anemia y el estadiaje de la enfermedad en pacientes.

Kafita D et al. Concluye que el 51.8% de su muestra tenía el Virus de Epstein Barr en los pacientes con linfoma. (56) En otros estudios mencionan que en pacientes con LH el VEB está implicado en la patogénesis de la enfermedad. (57) (58) En nuestro estudio el enfoque fue relacionar con el estadio de la enfermedad, sin embargo no mostro relación con el VEB, pero el 95,6% tuvo la infección, siendo muy alta la prevalencia comparado con otros estudios.

## **Capítulo V**

### **Conclusiones y recomendaciones**

#### **1. Conclusiones**

Los exámenes de laboratorio estudiados según estadio de la enfermedad, encontró que:

- El LDH está relacionado con el estadio de la enfermedad, significando que a mayor LDH mayor estadio de la enfermedad se encontrara con una correlación baja.

- La beta 2 Microglobulina está relacionado con el estadio de la enfermedad, la cual a mayor beta 2 Microglobulina mayor será el estadio de la enfermedad con una correlación moderada.
- La hemoglobina está relacionado inversamente proporcional al estadio de la enfermedad, por tanto a menos hemoglobina mayor será el estadio de la enfermedad, aunque su correlación es baja.
- La presencia del Virus de Epstein Barr no está relacionado con el estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma.

## **2. Recomendaciones**

- Se incentiva a buscar alternativas que sean fáciles de usar y que se puedan aplicar en las diferentes instituciones de salud.
- Se recomienda estudiar más exámenes laboratoriales relacionado al estadiaje de la enfermedad.
- Se necesita más estudios con la finalidad de conseguir un nuevo sistema de estadiaje en pacientes con linfoma.



- Incentivar el registro o archivar de manera legible para una mejor interpretación de los exámenes de laboratorio.

### **Referencias bibliográficas**

1. Todua F, Gagua R, Maglakelidze M, Maglakelidze D. Cancer incidence and mortality - Major patterns in GLOBOCAN 2012, worldwide and Georgia. Bull Georg Natl Acad Sci. 2015;9(1):168–73.
2. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. Histopathology. 2011;58(1):4–14.
3. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2015;112(9):1575–84.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin [Internet]. 2017;67(1):7–30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>
5. Rodríguez-García JA, Vázquez L, Ramos F, Cuevas B, Martín A, Smucler A, et al.

- Estudio de incidencia de las neoplasias hematopoyéticas en Castilla y León. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(11):491–500.
6. Carrascal E, Cortés A, Akiba S, Tamayo O, Sc M, Quiñónez F, et al. Colombia Médica Colombia Médica. 2004;35:12–7.
  7. Cabrera C ME, García L H, Lois V V, León R A, Peña N K, Rossle S A, et al. Linfoma de Hodgkin en Chile. Experiencia de 15 años del Programa Nacional de Cáncer del Adulto. *Rev Med Chil*. 2007;135(3):341–50.
  8. Salazar MR, Regalado-Rafael R, Navarro JM, Montanez DM, Abugattas JE, Vidaurre T. El Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas En El Control Del Cáncer En El Perú the Role of the National Institute of Neoplastic Diseases in the Control of Cancer in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]*. 2013;30(1):105–12. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Medicina\\_Experimental/v30\\_n1/pdf/rpmesp2013.v30.n1.a20.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Medicina_Experimental/v30_n1/pdf/rpmesp2013.v30.n1.a20.pdf)
  9. INEN MINSA. Cáncer De Lima. 2012; Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3774.pdf>
  10. INEN. Casos Nuevos De Cancer Registrados En Inen, Periodo 2000-2016 (Ambos Sexos). 2000;2016. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2018/06/INEN-CASOS-NUEVOS-2000-2016.pdf>
  11. Padilla J. Características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los linfomas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia del año 1998 al 2008. *Acta Med Per*. 2011;28(1):12–8.
  12. Zinzani PL. Lymphoma: Diagnosis, Staging, Natural History, and Treatment Strategies. 2005;4–10.
  13. Rodriguez J, Cabanillas F, Mclaughlin P, Swan F, Rodriguez M, Hagemester F, et al. Original article A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the ' tumor score '. 2018;(April):711–7.
  14. Mazher N, Ahmed N, Iqbal Z. SERUM  $\beta$  2 MICROGLOBULIN AND LACTATE DEHYDROGENASE 2 ISOENZYME AS MARKERS OF BONE MARROW INFILTRATION IN NON-HODGKIN LYMPHOMA. 2017;67(2).
  15. Miyashita K, Tomita N, Taguri M, Suzuki T, Ishiyama Y, Ishii Y, et al. Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. *Leuk Res [Internet]*. 2015;2–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2015.08.016>
  16. Yoh KA, Lee HS, Park LC, Lee EM, Shin SH, Park DJ, et al. The Prognostic Significance of Elevated Levels of Serum Ferritin Before Chemotherapy in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk [Internet]*. 2014;14(1):43–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2013.09.008>
  17. Milanovic N, Matkovic S, Ristic D, Jelic S, Petrovic M. Significance of tumor burden, vascular endothelial growth factor, lactate dehydrogenase and beta-2 microglobulin serum levels in advanced diffuse large B cell lymphoma. *J BUON [Internet]*. [citado 13 de febrero de 2019];17(3):497–501. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033288>
  18. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, Koyama M, Koyama S, Ishii Y, et al. Anemia associated with worse outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients: a single-center retrospective study. *Turkish J Hematol [Internet]*. 28 de marzo de 2018 [citado 10 de febrero de 2019];35(3):181–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29589833>
  19. Roshani Gala JSG, Gurudutt Gupta, Shrruti K. Grover, Anila Sharma, Sunil Pasricha AM. Study of association of Epstein-Barr virus in lymphomas by Epstein-Barr virus-encoded RNA in situ hybridization: An Indian perspective from a tertiary care cancer institute. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017;60(2).
  20. Morra E. The biological markers of non-Hodgkin's lymphomas: Their role in diagnosis, prognostic assessment and therapeutic strategy. *Int J Biol Markers*. 1999;14(3):149–

- 53.
21. White Ellen. El Ministerio de Curación [Internet]. 1958 [citado 13 de febrero de 2019]. 414 p. Disponible en: <https://ellenwhiteaudio.org/sp/ministerio-de-curacion/>
  22. Rotenberg Z, Weinberger I, Fuchs Y, Erdberg A, Davidson E, Agmon J. Elevation of serum lactic dehydrogenase levels as an early marker of occult malignant lymphoma. *Cancer*. 1984;54(7):1379–81.
  23. Douglas W. Dockery, Sc.D; C.Arden Pope III, Ph.D; Xiping Xu, M.D, Ph.D, John D. Spengler, Ph.D; James H.Ware, Ph.D; Martha E. Fay, M.P.H; Benjamin G. Ferris, Jr, M.D and Frank E. Speizer M. The New England Journal of Medicine Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at Arizona Health Sciences Center and UMC on August 13, 2013. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *Massachusetts Med Soc*. 1993;329(24).
  24. Okumura Y, Nomura K, Kikuchi T, Suzuki T, Hidaka H, Ogawa T, et al. Clinical factors indicating the presence of malignant lymphoma before lymph node dissection. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(5):513–8.
  25. Litam P, Swan F, Cabanillas F, Tucker SL, McLaughlin P, Hagemester FB, et al. Prognostic value of serum  $\beta$ -2 microglobulin in low-grade lymphoma. *Ann Intern Med*. 1991;114(10):855–60.
  26. Jang JE, Kim YR, Kim SJ, Cho H, Chung H, Lee JY, et al. A new prognostic model using absolute lymphocyte count in patients with primary central nervous system lymphoma. *Eur J Cancer [Internet]*. 2016;57:127–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.016>
  27. Dolcetti R. Cross-talk between Epstein-Barr virus and microenvironment in the pathogenesis of lymphomas. *Semin Cancer Biol [Internet]*. 2015;34:58–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.04.006>
  28. Zubrikhina GN, Blindar VN, Matveeva II, Demina EA. [The characteristics of anemic syndrome in patients with prevalent phases of Hodgkin lymphoma before treatment]. *Klin Lab Diagn [Internet]*. febrero de 2015 [citado 10 de febrero de 2019];60(2):28–32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027256>
  29. Lazzarino M, Orlandi E, Klersy C, Astori C, Brusamolino E, Corso A, et al. Serum CA 125 is of clinical value in the staging and follow-up of patients with non-Hodgkin's lymphoma: Correlation with tumor parameters and disease activity. *Cancer*. 1998;82(3):576–82.
  30. Krishnan A, Zaia JA. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: Viral origins and therapeutic options. *Hematology*. 2014;2014(1):584–9.
  31. Wolf T, Brodt H-R, Fichtlscherer S, Mantzsch K, Hoelzer D, Helm E, et al. Changing incidence and prognostic factors of survival in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Leuk Lymphoma [Internet]*. enero de 2005 [citado 14 de febrero de 2019];46(2):207–15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621803>
  32. Glenn RLDC. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN, HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2004-2011, LIMA-PERÚ. *Rev Medica Carrionica [Internet]*. 2017;4(1). Disponible en: <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/150/104>
  33. CARMEN LAURA ACEVEDO ZANABRIA. SECCIÓN DE POSGRADO CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y SU. 2015.
  34. Walter J. The Lymphoma Guide. *Leuk Lymphoma Soc*. 2013;1–48.
  35. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Vol. 127, *Blood*. 2016. 2375-2390 p.
  36. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin

- and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–67.
37. El-Galaly TC, Villa D, Gormsen LC, Baech J, Lo A, Cheah CY. FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions. *J Intern Med*. 2018;284(4):358–76.
  38. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RAJ. Imaging in staging of malignant lymphoma: A systematic review. *Blood*. 2008;111(2):504–16.
  39. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ. *Radiol*. 2015;276(2).
  40. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of Extranodal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease. *RadioGraphics* [Internet]. enero de 2010 [citado 31 de enero de 2019];30(1):269–91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083598>
  41. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* [Internet]. 15 de noviembre de 2007 [citado 31 de enero de 2019];110(10):3507–16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709603>
  42. Alnouby A, Ibraheem Nasr IM, Ali I, Rezk M. F-18 FDG PET-CT Versus Contrast Enhanced CT in Detection of Extra Nodal Involvement in Patients with Lymphoma. *Indian J Nucl Med* [Internet]. 2018 [citado 31 de enero de 2019];33(3):183–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29962712>
  43. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 31 de enero de 2019];28(7):1436–47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28379322>
  44. Muñoz IC, Prieto AE, Chapa AI, Treviño M, Nández JV. Linfomas, nueva clasificación y tratamiento. Incidencia de las lesiones en el Hospital San José de 1990 a 2004. Correlación clínico-radiológica. *An Radiol Mex*. 2006;2:117–36.
  45. Bencomo B, Herrera L. Caracterización clínico epidemiológico de los linfomas en la edad pediátrica en Pinar del Río . Clinical-epidemiological characterization of lymphomas on pediatric ages in Pinar del. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río* [Internet]. 2017;21(4):488–94. Disponible en: [http://revgmespiritana.sld.cu/index.php/gme/article/view/943/904%0Ahttp://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.6.\(3\)\\_06/p6.html](http://revgmespiritana.sld.cu/index.php/gme/article/view/943/904%0Ahttp://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.6.(3)_06/p6.html)
  46. Covarrubias-espinoza G, Luna-cordova JA, Rendón-garcía H, Maqueo-chew AG, Morales-peralta A, Larios-farak T, et al. Linfoma de Hodgkin. Factores Pronósticos Asociados. 2016;33(1):9–13.
  47. Yildirim R, Gundogdu M, Erdem F, Kiki L, Bilici M. The Levels of Serum C-Reactive Protein, Beta 2 Microglobulin, Ferritin, Lactate Dehydrogenase and Some Specific Proteins in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma Before and After Treatment. *Eurasian J Med* [Internet]. diciembre de 2009 [citado 10 de febrero de 2019];41(3):165–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25610096>
  48. Swan F, Velasquez WS, Tucker S, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, et al. A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial beta 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* [Internet]. octubre de 1989 [citado 10 de febrero de 2019];7(10):1518–27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2674337>
  49. Dai W, Jia B, Yang J, Zhou S, Liu P, He X, et al. Development of new prognostic model based on pretreatment  $\beta$ LRI and LLRI for stage IE/IIIE upper aerodigestive tract ENKTL, nasal type. *Oncotarget* [Internet]. 23 de mayo de 2017 [citado 10 de febrero de 2019];8(21):34787–95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28410236>
  50. Wu L, Wang T, Gui W, Lin H, Xie K, Wang H, et al. Prognostic Significance of Serum Beta-2 Microglobulin in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *Oncology* [Internet]. 2014 [citado 10 de febrero de 2019];87(1):40–7. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969158>
51. Toth DF, Raderer M, Wadsak W, Karanikas G. Beta-2 microglobulin as a diagnostic parameter in non-Hodgkin lymphoma: a comparative study with FDG-PET. *Anticancer Res* [Internet]. agosto de 2013 [citado 10 de febrero de 2019];33(8):3341–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23898101>
  52. Yoo C, Yoon DH, Suh C. Serum beta-2 microglobulin in malignant lymphomas: an old but powerful prognostic factor. *Blood Res* [Internet]. septiembre de 2014 [citado 10 de febrero de 2019];49(3):148–53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25325033>
  53. Shao Z, Wang T, Tu M, Zhu J, Zheng W. Anemia in Lymphoma: The Role of Cytokines. *Blood* [Internet]. 2012 [citado 10 de febrero de 2019];120(21). Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/5103?sso-checked=true>
  54. Parachini-Winter C, Carioto LM, Gara-Boivin C. Retrospective evaluation of anemia and erythrocyte morphological anomalies in dogs with lymphoma or inflammatory bowel disease. *J Am Vet Med Assoc* [Internet]. 15 de febrero de 2019 [citado 10 de febrero de 2019];254(4):487–95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30714871>
  55. Hohaus S, Massini G, Giachelia M, Vannata B, Bozzoli V, Cuccaro A, et al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: The role of interleukin-6 and hepcidin. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2538–43.
  56. Kafita D, Kaile T, Malyangu E, Tembo R, Zulu E, Chisanga C, et al. Evidence of EBV infection in lymphomas diagnosed in Lusaka, Zambia. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2018 [citado 10 de febrero de 2019];29:181. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30061959>
  57. Grewal R, Irímie A, Naidoo N, Mohamed N, Petrushev B, Chetty M, et al. Hodgkin's lymphoma and its association with EBV and HIV infection. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 17 de febrero de 2018 [citado 10 de febrero de 2019];55(2):102–14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316828>
  58. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein–Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 19 de octubre de 2017 [citado 10 de febrero de 2019];372(1732):20160271. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28893938>

## Anexos

### Anexo 1 Instrumentos de recolección de datos (referencial)

<b>Sexo</b> M ( ) F ( )		<b>Código:</b>
<b>Edad</b>		
<b>Linfoma</b> Hodgkin ( ) no Hodgkin ( )		
<b>Factores laboratoriales</b>		
<b>Factor</b>	<b>Resultado</b>	
LDH		
B2-microglobulina		
Epstein Barr		
Hemoglobina		
<b>Extensión de la enfermedad</b>		

## Anexo 2 Prueba de normalidad

*Tabla 6 Prueba de normalidad*

Prueba de Kolmogorov-Smirnov		Edad	Días hosp.	Estadio enf.	Beta 2 M	Hb	LDH
Parámetros normales	Media	58.0328	9.1421	2.6885	2.9576	11.2158	379.0656
	Desviación estándar	20.10109	16.01138	1.04104	2.11894	2.03926	475.96812
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0.104	0.422	0.213	0.177	0.072	0.294
	Positivo	0.052	0.422	0.150	0.177	0.028	0.294
	Negativo	-0.104	-0.306	-0.213	-0.163	-0.072	-0.292
Estadístico de prueba		0.104	0.422	0.213	0.177	0.072	0.294
Sig. asintótica (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,022	,000

### Anexo 3

## DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA DEL INFORME DE TESIS

Yo Médico Internista Jorge Luis Peña Carmelo, de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina Humana, de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

Que el presente informe de investigación titulado: **“Exámenes laboratoriales asociados al estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú”** constituye la memoria que presenta el **Bachiller Juan Marco Quispe Reyes** y el **Bachiller Everson Dias Koch** para aspirar al título de Profesional de Médico Cirujano, cuya tesis ha sido realizada en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

Las opiniones y declaraciones en este informe son de entera responsabilidad del autor, sin comprometer a la institución.

Y estando de acuerdo, firmo la presente declaración en Lima, el 15 de febrero del 2019

  
Médico internista Jorge Luis Peña Carmelo

Asesor



## Anexo 4



*Una Institución Adventista*

Lima, Ñaña, 07 enero del 2019

**Dr. Rousell Dávila Villavicencio**  
Decano, Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Peruana Unión  
Presente

**Asunto:** Autorización del Comité de Ética para el desarrollo de la investigación.

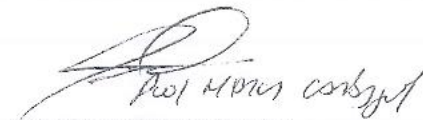
Tengo el agrado de dirigirme a usted para expresar mi cordial saludo y desear muchas bendiciones en la labor que desempeña.

Mediante este documento tenemos a bien presentar a los investigadores Juan Marco Quispe Reyes, identificados con DNI N° 73177602 y Everson Dias Koch identificado con Carnet de extranjería N° 000896139 a su asesor el Dr. Jorge Luis Peña Carmelo, identificado con DNI N° 09897140, de la Unidad de Docencia, de la Universidad Peruana Unión.

El Comité de Ética de Investigación de la Universidad Peruana Unión ha revisado el protocolo de investigación titulado: "FACTORES LABORATORIALES ASOCIADOS AL ESTADIAJE DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LINFOMA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE PERÚ", presentado por el investigador antes mencionado, y se resuelve **autorizar** el desarrollo de la investigación de acuerdo a los procedimientos y protocolos del DGI. La presente investigación será aplicada por la Universidad Peruana Unión en los ámbitos de la Facultad que usted dignamente dirige.

Agradecemos anticipadamente el apoyo y consentimiento que pueda brindar al investigador, a fin de concluir satisfactoriamente este proceso, los resultados obtenidos serán difundidos por los canales correspondientes, guardando la confiabilidad prevista.

Atentamente,

(R) 

Mg. Katty Esther Puente Guédez  
Presidente

**Comité de Ética del Centro de Investigación de Salud y Alimentación**

cc:  
Archivo  
Investigadora

Villa Unión – Ñaña, altura Km. 19 de la Carretera Central, Lurigancho – Chosica, Lima 15, Perú  
Teléfono: (01) 618-6300 Fax: 618-6364 Web: [www.upeu.edu.pe](http://www.upeu.edu.pe) E-mail: [investigacion@upeu.edu.pe](mailto:investigacion@upeu.edu.pe)

## Anexo 5

### CARTA DE ACEPTACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN POR EL JEFE DEL DEPARTAMENTO

Lima – Jesús María  
14 de febrero del 2019

Dra. María del Pilar Gamarra Samaniego  
Jefe de Departamento de Medicina Interna

De nuestra consideración:

El Jefe del Departamento de Medicina interna del Establecimiento de Salud Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Asistencial Rebagliati, a la cual pertenece el la Dra. María del Pilar Gamarra Samaniego, el investigador principal del Protocolo “**EXÁMENES LABORATORIALES ASOCIADOS AL ESTADIAJE DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LINFOMA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE PERÚ**”, tiene el agrado de dirigirse a usted para manifestarle mi visto bueno para la realización del proyecto señalado previamente, por ser de naturaleza meramente científica y no tiene contacto directo con los pacientes, restringiéndose solo a fuentes secundarias de información, por tanto lo mencionado es **viable para su ejecución**.

Sin otro particular, quedo de Usted.

Atentamente,


Firma del Jefe de Departamento

Firma del Asesor del proyecto

Firma del Investigador Principal

## CONSTANCIA DE REVISION LINGÜÍSTICA

Yo **Gladys Marlin Sosa Espinosa**, identificada con el número de **DNI 06956993**, Licenciada en Educación y Literatura, Maestría en Docencia Universitaria-Lingüística, Directora de Colegio Nacional José Carlos Mariategui -UGEL 04, realicé la revisión de la parte Lingüística de la tesis “**Exámenes laboratoriales relacionados al estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú**” de los bachilleres **Everson Dias Koch** y **Juan Marco Quispe Reyes**, identificados con el **CE 000896139** y **DNI 73177602**.



Lic. Gladys M. Sosa Espinoza  
LINGÜÍSTICA  
Cod. Modular 1006956993

---

**Gladys Marlin Sosa Espinosa**  
**06956993**

### CONSTANCIA DE REVISION ESTADÍSTICA DE TESIS

Yo **Janett Virginia Chávez Sosa**, identificada con el número de **DNI 46629577**, Licenciada en enfermería, Magister en gerencia de Salud y Especialista en estadística aplicada, realicé la revisión de la parte estadística de la tesis “**Exámenes laboratoriales relacionados al estadiaje de la enfermedad en pacientes con linfoma en un hospital de referencia de Perú**” de los bachilleres **Everson Dias Koch** y **Juan Marco Quispe Reyes**, identificados con el **CE 000896139** y **DNI 73177602**.


Lic. **Janett V. Chávez Sosa**  
C.E.P. 066296  
Docente de la UPeU  
BIOESTADISTICA

---

**Janett Virginia Chávez Sosa**  
46629577