

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA

### Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

**Citación provisional** / Morales-Cuzquén LG, Vela-Ruiz JM, Ferrer-Ponce DI, Fernandez-Anccas C, Roldán-Arbieto L, Beltrán-Garate BE, Villela L, De La Cruz-Vargas JA. Albúmina como factor pronóstico en sobrevida de pacientes con linfoma difuso de células B grande atendidos en un hospital de Lima, Perú. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 7 de noviembre de 2024 [citado 7 de febrero de 2025];17(4). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2024.174.2225](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.174.2225)

Recibido / 13/10/2023

Aceptado / 15/08/2024

Publicación en Línea / 07/11/2024



## **Albúmina como factor pronóstico en sobrevida de pacientes con linfoma difuso de células B grande atendidos en un hospital de Lima, Perú**

### **Albumin as a prognostic factor in the survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated at a hospital in Lima, Peru**

**Luis Gustavo Morales-Cuzquén<sup>1,a</sup>, José Manuel Vela-Ruiz<sup>1,2,b</sup>, Diana I. Ferrer-Ponce<sup>1,c</sup>, Cesar Fernandez-Anccas<sup>1,a</sup>, Luis Roldán-Arbieto<sup>1,d</sup>, Brady Ernesto Beltrán-Garate<sup>1,e</sup>, Luis Villela<sup>3,4</sup>, Jhony A. De La Cruz-Vargas<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Instituto de Investigación de Ciencias Biomédicas (INICIB) Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

<sup>2</sup> Escuela de Posgrado, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo-Peru.

<sup>3</sup> Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

<sup>4</sup> Centro Médico Dr. Ignacio Chávez de ISSSTESON, Hospital General Fernando Ocaranza de ISSSTE, Hermosillo, Sonora.

a. Médico cirujano

b. Unidad Oncología, Hospital San Juan Lurigancho, Lima-Perú

c. Unidad Oncología Hospital María Auxiliadora, Lima-Perú

d. Doctor en Administración

e. Departamento Oncología y Radioterapia, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú

### **ORCID**

Luis Gustavo Morales-Cuzquén: <https://orcid.org/0000-0003-0475-2093>

José Manuel Vela-Ruiz: <https://orcid.org/0000-0003-1811-4682>

Diana I. Ferrer-Ponce: <https://orcid.org/0000-0002-8245-2195>

Cesar Fernandez-Anccas: <https://orcid.org/0000-0002-9825-8733>

Luis Roldán-Arbieto: <https://orcid.org/0000-0002-3779-5404>

Brady Ernesto Beltrán-Garate <https://orcid.org/0000-0003-4469-3817>

Luis Villela: <https://orcid.org/0000-0001-8811-7913>

Jhony A. De La Cruz-Vargas: <https://orcid.org/0000-0002-5592-0504>

**Correspondencia:** Cesar Fernandez-Anccas

**Dirección:** Calle Las Acacias 516 Urb. Las Brisas Primera Etapa – Pueblo Libre

**Email:** [cesar.fernandezan@urp.edu.pe](mailto:cesar.fernandezan@urp.edu.pe)

**Contribuciones de los autores:** L.G.M.C, D.I.F.P, L.V, J.V.R, B.B.G, C.J.F.A, L.R.A, J.A.D.V conceptualizaron, diseñaron la metodología, analizaron los datos, dirigieron la investigación redactaron el borrador inicial y revisaron la versión final; L.V, C.F.A, J.V.R y J.A.D.V gestionaron el financiamiento y suministraron los recursos de la investigación; J.V.R, L.V, J.V.R gestionaron las actividades de la investigación; L.G.M.C, D.I.F.P, L.V, J.V.R, B.B.G, C.J.F.A, L.R.A, J.A.D.V asumen la responsabilidad por el artículo.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflicto de interés:** La presente investigación no tuvo conflicto de intereses.

## RESUMEN

**Introducción:** El linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) es la forma más prevalente del linfoma no Hodgkin en adultos, tiene una alta tasa de mortalidad. La albumina sérica baja puede ser un indicador biológico de la enfermedad reflejado como un aumento de la inflamación o aumento en toxicidades. Actualmente el Índice Pronóstico Internacional (IPI) es el modelo aceptado para pronóstico en pacientes con LDCGB.

**Objetivo:** Determinar el valor pronóstico de la albumina en la supervivencia global (SG) de pacientes con LDCGB tratados con inmunoterapia en un hospital de Perú durante el período 2017–2019. **Material y método:** Estudio analítico, transversal, retrospectivo y observacional. Constó con 161 pacientes con LDCGB diagnosticados y tratados durante el periodo mencionado. Se utilizó el programa SPSS v27 para el análisis estadístico. Se utilizaron cocientes de riesgos (HR) e intervalos de confianza (IC) del 95 %, para evaluar el impacto pronóstico de la albúmina en la supervivencia global (SG).

**Resultados:** La SG de pacientes fue de hasta 12 meses del 94%, de 3 años fue 87% y de 5 años fue del 87%. En el análisis multivariado de regresión de riesgos proporcionales Cox, se observó que la albúmina ( $p=0,037$ ; HR=3.614 IC 95% [ 1.079 – 12.105]) y el IPI ( $p=0,017$ ; HR 1.891 IC 95% [1.121 – 3.19]) fueron las variables independientes con influjo en la SG de los pacientes con LDCGB. **Conclusiones:** La hipoalbuminemia podría ser un factor de riesgo para una SG más corta. Asociado con el IPI, se podría desarrollar un sistema de puntuación pronóstico acumulativo en pacientes con LDCGB.

**Palabras clave:** Linfoma de Células B Grandes Difuso; Pronóstico; Albúmina; Supervivencia; Biomarcadores (Fuente: DeCS-BIREME).

## ABSTRACT

**Introduction:** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most prevalent form of non-Hodgkin lymphoma in adults, with a high mortality rate. Low serum albumin can be a biological indicator of the disease reflected as increased inflammation or increased toxicities. Currently, the International Prognostic Index (IPI) is the accepted model for prognosis in patients with DLBCL. **Objective:** To determine the prognostic value of albumin in overall survival (OS) of patients with DLBCL treated with immunochemotherapy in a hospital in Peru during the period 2017-2019. **Materials and methods:** Analytical, cross-sectional, retrospective and observational study. It consisted of 161 patients with DLBCL diagnosed and treated during the mentioned period. The SPSS v27 program was used for statistical analysis. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were used to assess the prognostic impact of albumin on overall survival (OS). **Results:** The OS of patients up to 12 months was 94%, 3 years was 87%, and 5 years was 87%. In multivariate Cox proportional hazards regression analysis, albumin ( $p=0.037$ ; HR=3.614 95% CI [1.079 – 12.105]) and IPI ( $p=0.017$ ; HR 1.891 95% CI [1.121 – 3.19]) were found to be the independent variables influencing OS in patients with DLBCL. **Conclusions:** Hypoalbuminemia might be a risk factor for shorter OS. In association with the IPI, a cumulative prognostic scoring system could be developed in patients with DLBCL.

Keywords: Diffuse Large B-Cell Lymphoma; Prognosis; Albumin; Survival; Biomarkers (Source: DeCS-BIREME).

## INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células B grandes (LDCGB), se refiere a un tipo de linfoma maligno que es clínicamente heterogéneo, siendo la forma más prevalente de linfoma no Hodgkin en adultos (30%-40% en países occidentales de primer mundo.<sup>(1)</sup> Mientras que en LATAM esta proporción puede llegar hasta un 50% o más, en países como México y otros países de Latinoamérica.<sup>(2)</sup> En Ecuador, el LDCGB representó el 49% de todos los linfomas diagnosticados durante los años 2006 y 2010. Conforme el “Registro de Oncología de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) – Quito”, el promedio anual de LNH comprendido entre los años ya mencionados, fueron de 88 casos en hombres y 90 en mujeres.<sup>(3)</sup>

En el Perú específicamente, LDCGB representa hasta el 66% de todos los linfomas.<sup>(4)</sup> La Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (LARC) en su proyecto Globocan del 2018 sitúa al LNH en las 10 neoplasias más comunes en el Perú con una incidencia de 9.9 % y una tasa de mortalidad de 3.8 por 100 000 habitantes.<sup>(5)</sup> Un estudio de supervivencia de pacientes con LDCGB, encontró que la mayoría tenía más de 60 años (68%). Donde biomarcadores como deshidrogenasa láctica (DHL), hemoglobina baja fueron asociados a una supervivencia global baja (SG). La tasa de SG a los 5 años fue del 67%, lo que lleva a la conclusión de que las tasas de supervivencia de los pacientes con LDCGB son similares a las reportadas en estudios previos.<sup>(4)</sup>

El índice de pronóstico internacional (IPI), que se desarrolló en la era anterior al rituximab, formado por cuatro grupos de riesgo asociado a la SG. Se convirtió en una herramienta de pronóstico bien establecida.<sup>(6)</sup> A pesar de que el IPI sigue siendo válido en la era de la inmunoterapia, su capacidad para distinguir entre los cuatro grupos de riesgo anteriores ha disminuido. Otros esfuerzos para mejorar el poder pronóstico del IPI incluyeron la redistribución de la puntuación del IPI convencional (IPI revisado, R-IPI)<sup>(7,8)</sup>. Así como darle mayor peso a la DHL y a la edad, es decir entre mayor DHL o edad mayor puntuación.<sup>(9)</sup> Se informó que estos dos sistemas de puntuación brindan una mejor orientación pronóstica, pero aún no logran identificar subgrupos de pacientes de riesgo extremadamente alto<sup>(10,11)</sup>

Hay evidencia emergente de que los biomarcadores para el microambiente tumoral y la inmunidad del huésped pueden conferir información pronóstica. Varios marcadores hematológicos, incluida la  $\beta$ 2-microglobulina sérica ( $\beta$ 2M)<sup>(11-13)</sup>, albúmina<sup>(14,15)</sup> y

componentes derivados de hemogramas completos basales<sup>(13,16,17)</sup> han demostrado ser de valor pronóstico en LDCGB. Se desarrollaron nuevos modelos pronósticos que se centraron en integrar estos nuevos factores en las variables tradicionales, permitiendo distinguir un grupo de mayor riesgo en comparación con el IPI o NCCN-IPI.<sup>(12,18,19)</sup> Aunque prometedoras, algunas de estas variables o modelos aún deben validarse externamente. En Latinoamérica se ha validado por ejemplo la relación Monocito/linfocito como un biomarcador que ayuda al pronóstico en la SG de LDCGB.<sup>(20)</sup>

Debido a la información limitada en la población de Latinoamérica y al incremento de casos de linfomas difuso de células B grandes, el objetivo del presente estudio fue determinar el valor pronóstico de la albumina asociado al IPI en la supervivencia de pacientes con DLBCL tratados con inmunoterapia en el Hospital María Auxiliadora del Perú durante el período 2017–2019.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Consideraciones Éticas**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, certificado número PG 037-2022, y el Comité de Ética en Investigación del Hospital Auxiliar María, código único HMA/CIEI/ 046/2021.

No hubo evidencia de susceptibilidad a los aspectos éticos, ya que todos los procedimientos realizados en este estudio protegieron la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes investigados. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos y estos datos serán anónimos. No se requirió consentimiento informado ya que los datos se obtuvieron de la historia clínica

### **Diseño y población del estudio**

Se realizó un estudio de enfoque cuantitativo porque los datos y el análisis se realizó de manera numérica, el alcance fue explicativo debido a que se evaluó el impacto entre las dos variables. El método de estudio empleado fue Analítico transversal retrospectivo observacional.

### **Población y muestra**

La población, estuvo compuesta por 183 historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital María Auxiliadora entre enero 2017 a diciembre 2019, identificados con el diagnóstico de DLBCL. La muestra que se empleó estuvo conformada por 161 historias

clínicas de pacientes casos (Figura 1). El estudio incluyó pacientes con diagnóstico de DLBCL confirmado por estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos (IHC), pacientes mayores de 18 años, pacientes que hayan tenido historia clínica con la información completa, todos los pacientes que fueron diagnosticados de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008<sup>(22)</sup>. Se recogieron parámetros clínicos básicos de 161 casos, incluidos la edad; el sexo; el estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (0-4); el estadio de Ann Arbor (I-IV); los síntomas B; LDH; relación albumina/globulina (RAG); índice de pronóstico internacional (IPI); sitios extraganglionares; albúmina sérica, globulina y proteínas totales, así como regímenes de quimioterapia. Se excluyeron los pacientes diagnosticados con otros tipos de linfoma o falta de parámetros de laboratorio en el momento del diagnóstico, Historias clínicas incompletas para este estudio, pacientes con infección activa de hepatitis B y C, pacientes con cirrosis, pacientes con deficiencia nutricional severa y pacientes con VIH. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar con inmunoterapia de acuerdo con las pautas del hospital. El muestreo fue no probabilístico y se utilizó un IC de 95%.

#### **Procesamiento:**

Se analizó la supervivencia global de 161 pacientes con diagnóstico de LDCGB atendidos en el Hospital María Auxiliadora desde enero de 2017 a diciembre de 2019, mediante regresión de Cox y tablas de mortalidad, determinando la mediana de la SG y se realizaron estadísticas descriptivas de variables y características de interés para su posterior determinación por supervivencia promedio y un seguimiento de 5 años.

Luego se analizó el valor pronóstico de la albúmina dicotomizada a  $\geq 3.4$  gr/dl o  $< 3.4$ gr/dl usando las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y la media o mediana obtenida de cada uno. Se tomó un nivel de confianza del 95% y si el valor de P es inferior a 0,05 se asumió valores estadísticamente significativos.

Se realizó un análisis bivariado para cada variable pronóstica importante (p. ej. albúmina sérica, IPI, ECOG, DHL, sitio primario de la enfermedad) teniendo en cuenta la edad y el sexo; el cociente de riesgos instantáneos (HR) se definió como una medida del efecto de la variable en el tiempo de supervivencia, con un intervalo de confianza (IC) al 95% y significancia, seguido de análisis multivariado por regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir valores de variables pronósticas ajustadas versus otras variables significativas, considerando la categoría de referencia para cada grupo de variables con

mejor pronóstico, al grupo con el peor pronóstico se analiza en la tabla.

### **Análisis estadístico**

*Análisis descriptivo:* Para variables cuantitativas, se utilizó medidas de tendencia central (media y mediana) medidas de dispersión (desviación estándar), y analice variables cualitativas utilizando frecuencias absolutas y relativas.

*Análisis inferencial:* Se aplicó el análisis de Kaplan – Meier para evaluar los factores que afectan la supervivencia global (SG), que se midió desde la fecha del diagnóstico hasta el último seguimiento o la muerte por cualquier causa. Los factores incluidos en este estudio fueron la edad, el sexo, estadio Ann Arbor, ECOG, RAG, la LDH, la afectación ganglionar o extraganglionar, el riesgo IPI y albumina sérica  $\geq 3.4$ gr/dl o  $< 3.4$  gr/dl. Se seleccionaron los factores con un valor de  $p < 0,05$  y se incluyeron en el análisis de regresión multivariante mediante el modelo de riesgo proporcionales de Cox, que se realizó para obtener una razón de riesgo (HR) ajustada para determinar factores pronósticos de la SG. Todos los datos estadísticos se realizaron en el programa IBM SPSS v27.

Se realizó un análisis de la curva operativa del receptor de ROC para identificar el valor de corte discriminativo óptimo de la albumina para la supervivencia. Se realizó la prueba de chi cuadrado comparándola con el test de Long Rank para las variables categóricas y comparar las características.

Para determinar las variables significativas se realizaron el análisis bivariado y multivariado, se utilizó el modelo de regresión Cox y para demostrar la asociación entre la albumina, IPI y la supervivencia global, se calcularon el HR acompañado de sus respectivos intervalos de confianza y valor de p. Se consideró un nivel de significancia estadística de 5%.

### **Definiciones-Procedimientos:**

Las variables de la base de datos fueron recolectadas y analizadas del Departamento de Oncología del Hospital María Auxiliadora utilizando Excel y dicotomizadas para su análisis en IBM SPSS v.27; género (masculino, femenino); edad ( $< 60$  años;  $> 60$  años); estado funcional ECOG (0,1 y 2-4); estadio Ann Arbor I-II y III-IV; RAG ( $\geq 1,22$  y  $< 1,22$ ), Albumina  $< 3,4$ gr/dl o  $\geq 3,4$ gr/dl y la variable dependiente supervivencia global (meses) junto con el evento esperado (vivo y muerto). LDH, es una enzima que ayuda a producir energía. Está presente en casi todos los tejidos del cuerpo y sus niveles aumentan en respuesta a enfermedades celulares y la presencia de ciertos tipos de cáncer y otras condiciones médicas. Se tomó como valores  $< 480$  IU/l (normal); entre 480- 1440

(elevado 1 a 3 veces) y  $> 1400$  UI/l (elevado superior a 3 veces).<sup>(21)</sup>

## RESULTADOS:

De los 161 pacientes estudiados, se observó que la media de la edad fue de 63 años con una desviación estándar de 19 años. El 58.4% tuvo más de 60 años. Además, predominó el género femenino en el 61.5%. Por otro lado, el 57.1% de los pacientes fueron clasificados como enfermos avanzados (estadios III/IV). Las medias de albumina, globulina y proteínas totales fueron de 3.7 mg/dL DE  $\pm$  0.8 mg/dL , 2.9 mg/dL DE  $\pm$  0.8 mg/dL , y 6.7 mg/dL DE  $\pm$  0.9 mg/dL, respectivamente. La media del índice albumina/globulina fue de 1.3, DE  $\pm$  0.4. Asimismo, para la medida de la DHL, el 46.6% estuvo superior a lo normal (hasta tres veces su valor normal).

Para el sitio primario de presentación de linfoma tenemos que el 52.8% son nodal o ganglionar, y para la inmunohistoquímica quienes presentaron patrones BCL2 + CMYC fueron 38.6 %. (Tabla 1)

**Tabla 1:** Hallazgos clínicos y de laboratorio en 161 pacientes con DLBCL en el momento del diagnóstico

Variable	Media	Desviación		
		n	Mínimo	Máximo
<b>Edad</b>	63 años	$\pm$ 19 años	14 años	99 años
< 60 años	67*	41.6% <sup>†</sup>		
> 60 años	94*	58.4% <sup>†</sup>		
<b>Sexo</b>				
Masculino	62*	38.5% <sup>†</sup>		
Femenino	99*	61.5% <sup>†</sup>		
<b>Estadio de Ann Arbor</b>				
I – II	69*	42.9% <sup>†</sup>		
III – IV	92*	57.1% <sup>†</sup>		
<b>ECOG</b>				
0 – 1	103*	64% <sup>†</sup>		
2 - 4.	58*	36% <sup>†</sup>		
<b>Albumina</b>	3.7 mg/dL	$\pm$ 0.8	1.2	5.1
		mg/dL	mg/dL	mg/dL

<b>Globulina</b>	2.9 mg/dL	± 0.8	1.1	6.8
		mg/dL	mg/dL	mg/dL
<b>Proteínas Totales</b>	6.7 mg/dL	± 0.9	4.3	9.1
		mg/dL	mg/dL	mg/dL
<b>Índice Albumina/Globulina</b>	1.3	± 0.4	0.3	2.5
≥ 1.22	107*	66.5% †		
< 1.22	54*	33.5% †		
<b>IPI</b>				
Riesgo Bajo	124*	77% †		
Riesgo Intermedio-Alto	37*	23% †		
<b>Sitio Primario de la Infección</b>				
Nodal	85*	52.8% †		
Extra nodal	76*	47.2% †		
<b>LNH</b>	<b>DLBCL</b>			
<b>Inmunohistoquímica</b>				
BCL2 + CMYC	56*	38.6% †		
BCL6 + CMYC	46*	31.7% †		
BCL2 + BCL6 + CMYC	43*	29.7% †		
<b>Deshidrogenasa Láctica (DHL)</b>				
Normal	70*	43.5% †		
Elevado de 1 a 3	75*	46.6% †		
Elevado superior a 3	16*	9.9% †		
<b>Desenlace</b>				
Vivo	146*	90.7% †		
Muerto	15*	9.3% †		

\* Frecuencia: pacientes

† Porcentaje

En la **siguiente tabla 2**, la tasa de mortalidad de supervivencia mediana entre los pacientes con linfoma difuso de células B grandes fue de 41 meses, con un 9,3 % de los participantes no vivos desde la fecha del diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes, analizado por regresión de Cox según la curva de supervivencia general. También se documentó una tasa de supervivencia del 94 % hasta los 12 meses, con una

tasa de supervivencia acumulada del 57 % a los 36 meses (3 años) de seguimiento y una tasa de supervivencia acumulada de hasta 60 meses (5 años) fue de 29% los datos recopilados. El Análisis de sobrevida global ajustada por la albúmina <3.4 gr/dl, Se muestra valores globales estimados de 57.85 meses.

**Tabla 2.** Análisis de sobrevida global y mortalidad de linfoma de células b grande difusos

Análisis de sobrevida global ajustada por la albúmina

Albumina	Media			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
>=3.4gr/dl	61.287	1.333	58.675	63.899
< 3.4 gr/dl	48.651	3.455	41.88	55.423
Global	57.859	1.559	54.803	60.915

a La estimación esta limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Mortalidad<sup>a</sup> de sobrevida de casos por linfoma difuso de células b grande

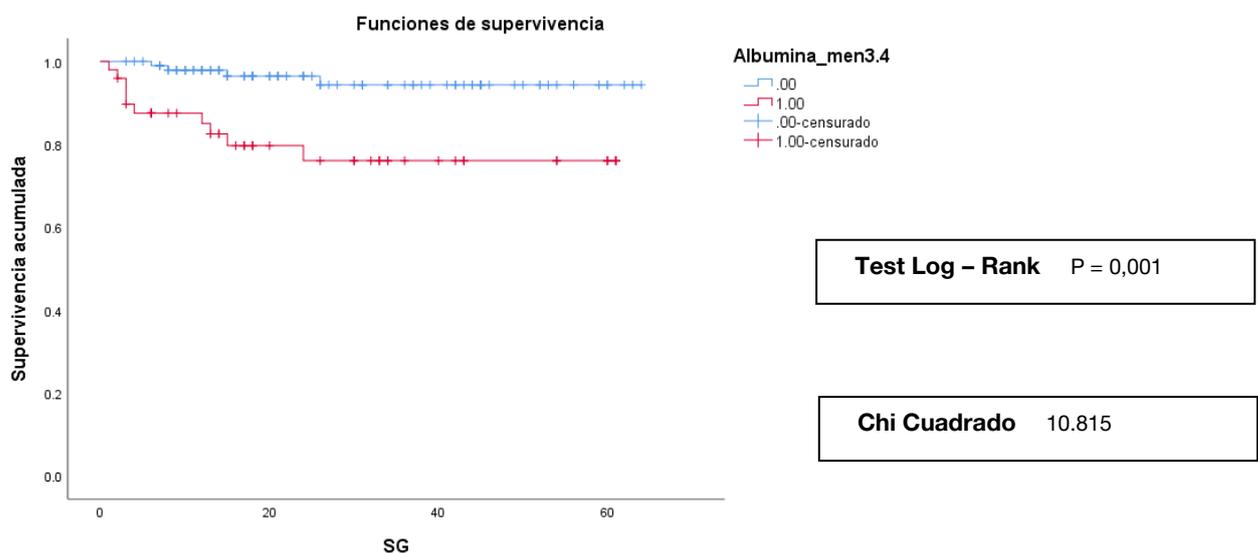
Hora de inicio del intervalo	Número de retiradas durante el intervalo			Número de eventos terminales o a riesgo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
	Número	de	Número					
[0 - 12<	149	28	135.000	8	0.06	0.94	0.94	
[12 - 24<	113	37	94.500	4	0.04	0.96	0.90	
[24 - 36<	72	25	59.500	2	0.03	0.97	0.87	

[36 - 48<	45	22	34.000	0	0.00	1.00	0.87
[48 - 60<	23	12	17.000	0	0.00	1.00	0.87
[60 - 72<	11	11	5.500	0	0.00	1.00	0.87

a. La mediana del tiempo de supervivencia es 60.00 meses

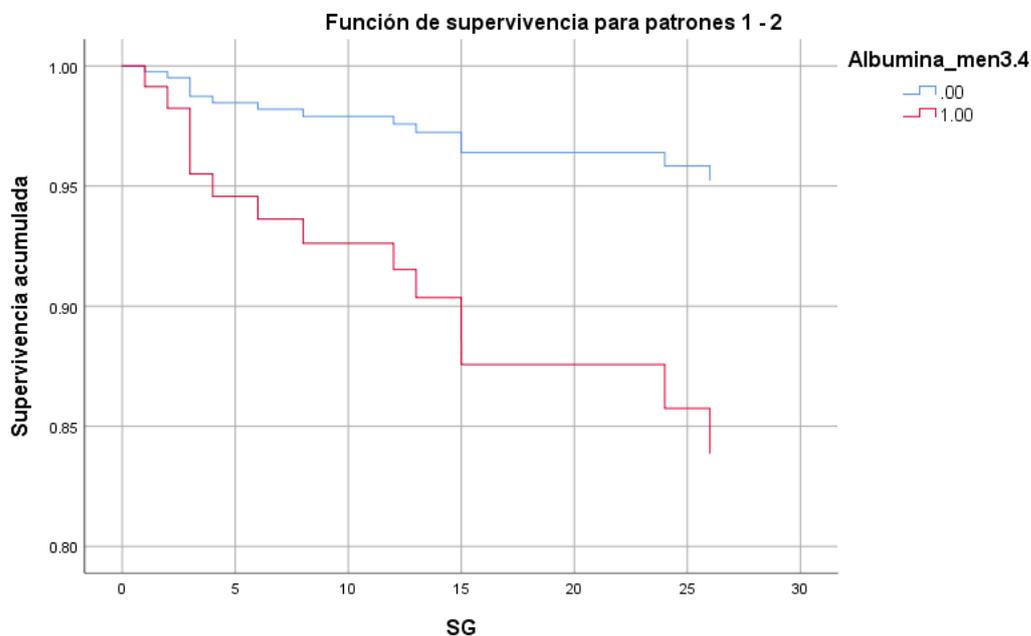
En la curva de supervivencia global (**figura 1**), los pacientes que presentaron el evento esperado : vivos fue del 90.7 %. Evidenciando que la albúmina tiene una media de 57.859 meses .En cuanto a la comparación global, se tiene como resultado correspondiente que la curva de supervivencia Test log-Rank muestra una significancia de  $P < 0.001$  con Chi cuadrado de 10.815 .

**Figura 1.** Curva de supervivencia Kaplan Meier ajustado por la albúmina 3.4 gr/dl



En la **Figura N°2**. Se puede visualizar que la diferencia significativa entre la albúmina sérica  $< 3.4\text{gr/dl}$  y  $\geq 3.4\text{gr/dl}$  ajustando con el factor IPI 0-4 puntos y mayor de 4

**Figura 2.** Curva de supervivencia Regresión de Cox ajustado por Albumina 3.4 gr/dl e IPI



En el análisis univariado y Multivariado **tabla N° 3**, Se evidenció que las únicas variables con un nivel aceptable de significancia ( $P < 0,005$ ). Un nivel albumina sérica  $< 3,4$  gr/dl es un predictor adverso significativo de SG (HR= 5.593, IC 95% [1.754-17.8]  $P < 0,004$ ); el IPI mayor a 4 (HR= 6.204 IC 95% [2.079- 18.5]  $P < 0,001$ ) y ECOG (HR= 8.494 IC 95% [2.360-30.6]  $P < 0,001$ ). Por tanto, la DHL, sitio primario de la enfermedad, y LNH DLBCL no fueron pronósticos para la sobrevida global en nuestra población de estudio. Del análisis multivariado se puede observar que la población de pacientes que presenta linfoma difuso de células B grande del Hospital María Auxiliadora entre los años 2017-2019 que manifestó una albumina sérica  $< 3,4$  gr/dl, tuvieron 3.61 veces el riesgo de morir en comparación con los pacientes que manifestaron una albumina sérica  $\geq 3,4$  gr/dl con un valor de  $p = 0,037$  y un HR 3.614 IC 95% [1.079 – 12.105]. Para el IPI  $> 4$  aumenta el riesgo de mortalidad en 1.89 veces más con respecto a un IPI menores que 3 con un valor de  $p = 0,017$  y evidenciando un HR 1.891 IC 95% [1.121 – 3.19].

**Tabla 3.** Análisis bivariado y multivariado mediante Regresión de riesgos proporcionales de Cox y Análisis multivariado entre Albumina e IPI

	<i>Análisis Bivariado</i>			<i>Análisis Multivariado</i>		
	<b>HRc</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor P</b>	<b>HRa</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor P</b>
<i>Albúmina_men3</i>	5.593	(1.754-17.8)	0.0004	3.614	(1.079 – 12.105)	0.037
<i>.4</i>						
<i>IPI_4mas</i>	6.204	(2.079 – 18.5)	0.001	1.891	(1.121 – 3.190)	0.017
<i>LNH_DCGB</i>	0.864	(0.456 – 1.6)	0.655			
<i>SitioPrimEnf</i>	1.816	(0.608 – 5.4)	0.285			
<i>ECOG</i>	8.494	(2.360 – 30.6)				
<i>DHL</i>	20.95	(0.000 – 38187423.4)	0.679			
	3					

Abreviaturas: IPI, índice Pronóstico internacional; LNH\_DCGB, Linfoma no hodgkin difuso de celular B grandes; ECOG, Grupo Oncológico Cooperativo del Este; DHL, Deshidrogenasa láctica; HRc Hazard ratio crudo, HRa Hazard ratio ajustado

## DISCUSIÓN

La albumina sérica es un factor pronóstico importante en la supervivencia general de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes. Los niveles bajos de albumina se han asociado con una mayor mortalidad y una menor supervivencia en pacientes con esta enfermedad. La disminución de los niveles de albumina puede ser causada por varios factores, como la malnutrición, la inflamación crónica y la disfunción hepática. Estos factores pueden afectar la respuesta del paciente al tratamiento y aumentar el riesgo de complicaciones.

Los estudios han demostrado que los pacientes con niveles bajos de albumina tienen una peor respuesta al tratamiento y una mayor probabilidad de recurrencia de la enfermedad. Además, se ha observado que los pacientes con niveles bajos de albumina tienen una

mayor incidencia de complicaciones, como infecciones y trombosis.<sup>(22)</sup> Por lo tanto, la albumina sérica se utiliza como un factor pronóstico para evaluar la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de supervivencia a largo plazo en pacientes con linfoma difuso de células B grandes. Los pacientes con niveles bajos de albumina pueden requerir un tratamiento más agresivo y un seguimiento más estrecho para mejorar su pronóstico.

En cuanto a las afecciones de este tipo más frecuentes de forma global son cáncer de próstata, mama, estomago, colorrectal, cérvix, linfoma no Hodgkin, pulmón, leucemia y tiroides<sup>(23)</sup>. El 35% de todos los LNH son LDCGB su incidencia aumenta con la edad, en el cual más del 50% de los pacientes son mayores de 60 años; asimismo su rápido avance explica su diagnóstico en estadios tempranos en algunos casos, pero el 60% tienen estadios III o IV al diagnosticarse y se localiza extraganglionar; también, el LDH se incrementa en un 50% de los pacientes diagnosticados. Todo ellos son factores de riesgo según índice de IPI.<sup>(24)</sup>

Por lo tanto, primero examinamos las características clínicas de los pacientes con DLBCL y luego la relación albumina e IPI en la supervivencia global y descubrimos que los pacientes con una albumina baja se correlacionaron significativamente con una supervivencia global adversa. El análisis multivariante mostró que una Albumina baja era un predictor de pronóstico adverso independiente para la SG en pacientes con DLBCL recién diagnosticados. Además, IPI podría distinguir aún más a los pacientes con diferentes resultados en diferentes subgrupos.

Varios estudios en DLBCL han demostrado una asociación de albúmina baja y disminución de la supervivencia en pacientes tratados con regímenes CHOP, incluido un estudio de Ngo et al. que mostró que un albumina sérica  $<3.7$  g/dl era pronóstico para supervivencia general.<sup>(25-28)</sup> Otro estudio demostró que los niveles más bajos de albúmina se asociaron con síntomas B y un estado funcional más bajo.<sup>(29)</sup> En un análisis multivariado, Steward et al. demostraron que la albumina sérica normal o elevada se asoció con una mayor probabilidad de remisión completa. A partir de ese estudio, se desarrolló un sistema de puntuación que incluía albumina sérica para ayudar a predecir las personas que podrían lograr una remisión completa.<sup>(29)</sup> Khera et al. también mostró que los pacientes que tenían enfermedad de alto riesgo (IPI = 3 o más) se asociaron con mayor frecuencia con un nivel de albumina más bajo de lo normal.<sup>(30)</sup> En el síndrome mielodisplásico, la hipoalbuminemia se asoció con una supervivencia general y una supervivencia libre de progresión disminuidas, mientras que en el día 90 del trasplante

postlogénico se asoció con una peor mortalidad sin recaídas y una sobrevida global deficiente.<sup>(31,32)</sup> En el linfoma periférico de células T, se demostró que la hipoalbuminemia es un factor de riesgo significativo para el aumento de la mortalidad.<sup>(33,34)</sup> También se ha demostrado que la albúmina es un factor de riesgo para los pacientes con linfoma de Hodgkin, linfoma de la zona marginal del bazo y linfoma primario de células B del mediastino.<sup>(35-37)</sup>

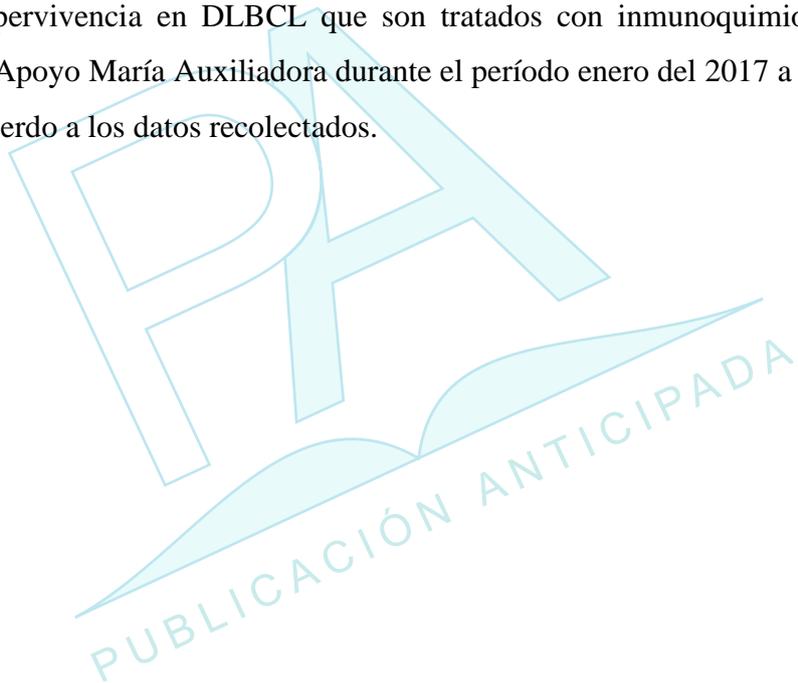
Los mecanismos por los cuales una albumina baja predicen una menor supervivencia no están claros. Se ha teorizado que la disminución de los niveles de albumina sérica se asocia con una mayor respuesta inflamatoria al tumor y un estado nutricional deficiente y una mayor liberación de citoquinas. Los niveles bajos de albumina sérica pueden deberse a la disminución de la producción de albúmina por parte de los hepatocitos debido a la liberación de citocinas por parte del tumor, como la IL-6, que bloquea la producción de albúmina por parte de los hepatocitos.<sup>(38)</sup> El aumento de TNF- $\alpha$  se ha asociado con niveles más bajos de albúmina, y el aumento de TNF- $\alpha$  y el aumento de los niveles de citoquinas pueden ser un sustituto de una enfermedad más agresiva.<sup>(39,40)</sup> En segundo lugar, la albumina baja puede deberse a la intensa respuesta inflamatoria sistémica acompañada por el tumor, que puede ser un sustituto de una malignidad más agresiva.<sup>(41,42)</sup> Finalmente, la albúmina se ha utilizado como sustituto del estado nutricional. Los pacientes con malignidades activas subyacentes que están desnutridos pueden tener una respuesta y tolerancia deficientes al tratamiento en comparación con pacientes bien nutridos.<sup>(43)</sup> El estado funcional deficiente y el aumento de las comorbilidades también se han relacionado con la hipoalbuminemia. Por lo tanto, es posible que los pacientes no estén lo suficientemente en forma para recibir quimioterapia de dosis completa, lo que resulta en una supervivencia más pobre que aquellos que tienen albumina sérica normal.

Este estudio hubo algunas **limitaciones**. Como este estudio fue un análisis retrospectivo de una sola institución. Sin embargo, la población de nuestro estudio fue bastante homogénea, ya que se incluyó a todos los pacientes consecutivos tratados uniformemente con la terapia R-CHOP estándar en una única institución. En segundo lugar, el tamaño de la muestra fue lo suficiente para generalizar la relevancia clínica de la albumina sérica en pacientes con DLBCL tratados con R-CHOP.

Como señaló Bari et al.<sup>(17)</sup>, la búsqueda de nuevos y mejores puntajes pronósticos es una historia interminable. A diferencia del uso de análisis genéticos, como la secuenciación de próxima generación para identificar nuevos marcadores moleculares de DLBCL, el

nivel de albúmina tiene las ventajas de facilidad de uso, fácil disponibilidad y bajo costo.

En **conclusión**, nuestro estudio pudo demostrar que la albumina sérica es un marcador pronóstico independiente en pacientes con DLBCL tratados con quimioinmunoterapia estándar R-CHOP. La albumina sérica es una investigación económica, fácil de estandarizar y fácilmente disponible que no requiere experiencia especializada. De hecho, demostramos que albumina era un marcador de pronóstico incluso cuando se ajustaba para IPI, lo que sugiere que la albumina sérica podría incluirse en el IPI para predecir mejor la supervivencia en DLBCL que son tratados con immunoquimioterapia en el Hospital de Apoyo María Auxiliadora durante el período enero del 2017 a diciembre del 2019, de acuerdo a los datos recolectados.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camicia R, Winkler HC, Hassa PO. Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review. *Mol Cancer*. 2015;14:207. doi:10.1186/s12943-015-0474-2
2. Villela L, Torre-Viera M, Idrobo-Quintero H, Beltran BE, Grupo de Estudio de Linfoproliferativos de Latinoamérica (GELL). Non-Hodgkin lymphoma treatment in middle-income countries in Latin America: perspective of the Latin American Study Group of Lymphoproliferative Disorders [Grupo de Estudio de Linfoproliferativos de Latino América (GELL)]. *Hematol Amst Neth*. 2022;27(1):1208–16. doi:10.1080/16078454.2022.2141960
3. Cevallos J, Montalvo N. New horizons and future directions in the theranostics of diffuse lymphoma of large B cells. *Metro ciencia* [Internet]. 2017; 25(2):32-35. [citado el 16 de julio de 2023]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/986637/metro-junio-out-2017-1-30-33.pdf>
4. Beltran B, Morales D, Quiñones P, Salas R, Carrasco-Yalan AA. Distribution and Pathology Characteristics of Non Hodgkin Lymphoma in Peru: A Study of 1014 Cases Using WHO Classification of Lymphoid Neoplasm. *Blood* [Internet]. 2007 [citado el 16 de julio de 2023];110(11):4419. doi:10.1182/blood.V110.11.4419.4419
5. La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) incluyó al Perú en “Globocan 2018” Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. [citado el 16 de julio de 2023]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/la-agencia-internacional-de-investigacion-en-cancer-incluyo-al-peru-en-globocan-2018/>
6. International Non-Hodgkin’s Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987–94. doi:10.1056/NEJM199309303291402
7. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857–61. doi:10.1182/blood-2006-08-038257
8. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(14):2373–80. doi:10.1200/JCO.2009.26.2493

9. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* [Internet]. 2014 [citado el 16 de julio de 2023];123(6):837–42. doi:10.1182/blood-2013-09-524108
10. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, Hansen JW, Sehn LH, Wilson D, et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2015;90(11):1041–6. doi:10.1002/ajh.24169
11. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020;135(23):2041–8. doi:10.1182/blood.2019002729
12. 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  $\beta 2$  -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol*. 2017;176(6):918–28. doi:10.1111/bjh.14489
13. Chen Y, Neelapu S, Feng L, Bi W, Yang T-H, Wang M, et al. Prognostic significance of baseline peripheral absolute neutrophil, monocyte and serum  $\beta 2$ -microglobulin level in patients with diffuse large b-cell lymphoma: a new prognostic model. *Br J Haematol*. 2016;175(2):290–9. doi:10.1111/bjh.14237
14. Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, Tamura M, Sawada T, Omuro Y, et al. Beta-2 microglobulin as a significant prognostic factor and a new risk model for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):440–6. doi:10.1002/hon.2312
15. Bairey O, Shacham-Abulafia A, Shpilberg O, Gurion R. Serum albumin level at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: an important simple prognostic factor. *Hematol Oncol*. 2016;34(4):184–92. doi:10.1002/hon.2233
16. Melchardt T, Troppan K, Weiss L, Hufnagl C, Neureiter D, Tränkenschuh W, et al. A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and  $\beta 2$  -microglobulin. *Br J Haematol*. 2015;168(2):239–45. doi:10.1111/bjh.13116
17. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Marcheselli R, Pozzi S, Ferri P, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010;21(7):1486–91. doi:10.1093/annonc/mdp531
18. Bento L, Díaz-López A, Barranco G, Martín-Moreno AM, Baile M, Martín A, et al.

- New prognosis score including absolute lymphocyte/monocyte ratio, red blood cell distribution width and beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: Spanish Lymphoma Group Experience (GELTAMO). *Br J Haematol.* 2020;188(6):888–97. doi:10.1111/bjh.16263
19. Han Y, Yang J, Liu P, He X, Zhang C, Zhou S, et al. Prognostic Nomogram for Overall Survival in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The Oncologist.* 2019;24(11):e1251–61. doi:10.1634/theoncologist.2018-0361
20. Beltrán BE, Villela L, Torres MA, Otero V, Fiad L, Peña C, et al. A Multi-Institutional Validation of the Prognostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study From The Latin American Group of Lymphoproliferative Disorders (GELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(10):637–46. doi:10.1016/j.clml.2020.04.016
21. Beltran BE, Ramos W, De La Cruz-Vargas JA. Índice linfocito/monocito como factor pronóstico en linfoma células grandes B difuso en un hospital nacional de Lima-Perú, período 2010-2017. *Rev Fac Med Humana [Internet].* 2019 [citado el 16 de julio de 2023];19(2):40–7. doi:10.25176/RFMH.v19.n2.2068
22. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018 [Internet]. 2020 [citado el 17 de julio de 2023]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5158.pdf>
23. Hill LA, Bodnar TS, Weinberg J, Hammond GL. Corticosteroid-binding globulin is a biomarker of inflammation onset and severity in female rats. *J Endocrinol.* 2016;230(2):215–25. doi:10.1530/JOE-16-0047
24. Ngo L, Hee S-W, Lim L-C, Tao M, Quek R, Yap S-P, et al. Prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma: Before and after the introduction of rituximab. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(3):462–9. doi:10.1080/10428190701809156
25. Mackintosh JF, Cowan RA, Jones M, Harris M, Deakin DP, Crowther D. Prognostic factors in stage I and II high and intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1988;24(10):1617–22. doi:10.1016/0277-5379(88)90054-5
26. Lin T-L, Kuo M-C, Shih L-Y, Dunn P, Wang P-N, Wu J-H, et al. The impact of age, Charlson comorbidity index, and performance status on treatment of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2012;91(9):1383–91. doi:10.1007/s00277-012-1463-9
27. Prakash G, Sharma A, Raina V, Kumar L, Sharma MC, Mohanti BK. B cell non-Hodgkin's lymphoma: experience from a tertiary care cancer center. *Ann Hematol.*

- 2012;91(10):1603–11. doi:10.1007/s00277-012-1491-5
28. Coiffier B, Lepage E. Prognostic factors in large-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 1993;10 Suppl:57–60. doi:10.3109/10428199309149113
29. Steward WP, Todd ID, Harris M, Jones JM, Blackledge G, Wagstaff J, et al. A multivariate analysis of factors affecting survival in patients with high-grade histology non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1984;20(7):881–9. doi:10.1016/0277-5379(84)90159-7
30. Khera R, Jain S, Kumar L, Thulkar S, Vijayraghwan M, Dawar R. Diffuse large B-cell lymphoma: experience from a tertiary care center in North India. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2010;27(2):310–8. doi:10.1007/s12032-009-9211-2
31. Kharfan-Dabaja MA, Chavez JC, Yu D, Zhu W, Fernandez-Vertiz EI, Perkins J, et al. Severe hypoalbuminemia at day 90 predicts worse nonrelapse mortality and overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2011;17(3):384–93. doi:10.1016/j.bbmt.2010.07.011
32. Komrokji RS, Corrales-Yepe M, Kharfan-Dabaja MA, Al Ali NH, Padron E, Rollison DE, et al. Hypoalbuminemia is an independent prognostic factor for overall survival in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2012;87(11):1006–9. doi:10.1002/ajh.23303
33. Chihara D, Oki Y, Ine S, Yamamoto K, Kato H, Taji H, et al. Analysis of prognostic factors in peripheral T-cell lymphoma: prognostic value of serum albumin and mediastinal lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(12):1999–2004. doi:10.3109/10428190903318311
34. Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, et al. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(5):813–21. doi:10.3109/10428191003721359
35. Zhu Y-J, Huang J-J, Xia Y, Zhao W, Jiang W-Q, Lin T-Y, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL) in Chinese patients: clinical characteristics and prognostic factors. *Int J Hematol*. 2011;94(2):178–84. doi:10.1007/s12185-011-0898-4
36. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506–14. doi:10.1056/NEJM199811193392104
37. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, Burcheri S, Boveri E, Paulli M, et al. Splenic

marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*. 2006;107(12):4643–9. doi:10.1182/blood-2005-11-4659

38. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010;9:69. doi:10.1186/1475-2891-9-69

39. Hennig B, Honchel R, Goldblum SE, McClain CJ. Tumor necrosis factor-mediated hypoalbuminemia in rabbits. *J Nutr*. 1988;118(12):1586–90. doi:10.1093/jn/118.12.1586

40. Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, Chojkier M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *J Clin Invest*. 1990;85(1):248–55. doi:10.1172/JCI114419

41. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer*. 2001;39(2):210–3. doi:10.1207/S15327914nc392\_8

42. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schütz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism*. 1994;43(6):697–705. doi:10.1016/0026-0495(94)90117-1

43. Aviles A, Yañez J, López T, García EL, Guzmán R, Díaz-Maqueo JC. Malnutrition as an adverse prognostic factor in patients with diffuse large cell lymphoma [Internet]. *Arch Med Res*. 1995 [Cited 2024 Agost 12];26(1):31–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7711444/>