



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

“ASOCIACIÓN DE LA MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA

L.N. JUNICE TERESITA SOSA ROMERO

TUTOR

DRA. EN C. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORIAL

DRA. GLADYS PATRICIA AGREDA VÁSQUEZ

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DRA. EN C. GUADALUPE SILVIA GARCÍA DE LA TORRE

FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DR. JESÚS ALEJANDRO GABUTTI THOMAS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022

DRA. PATRICIA CLARK PERALTA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1.	MARCO TEÓRICO	8
1.1	Linfoma	8
1.2	Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)	9
1.2.1	Epidemiología	10
1.2.2	Diagnóstico y pronóstico	10
1.2.3	Tratamiento	15
1.2.4	Respuesta al tratamiento	16
1.3	Masa muscular esquelética (MME)	20
1.4	Masa muscular esquelética en pacientes oncológicos	24
2.	ANTECEDENTES	31
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	39
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	40
5.	HIPÓTESIS	40
6.	OBJETIVOS	40
6.1	Principal	40
6.2	Específicos	41
7.	METODOLOGÍA	41
7.1	Diseño	41
7.2	Población	41
7.3	Reclutamiento	41
7.4	Criterios de inclusión	42
7.5	Criterios de exclusión	42
7.6	Criterios de eliminación	42
7.7	Tamaño de muestra	43
7.8	Tipo de muestreo	43
7.9	Procedimiento	44
8.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	45
9.	CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	47
10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
11.	FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE PACIENTES	52
12.	RESULTADOS	53

12.1	Descriptivos	53
12.2	Respuesta al tratamiento	57
12.3	Mortalidad	62
12.4	Supervivencia libre de recaída	66
13.	DISCUSIÓN	68
14.	LIMITACIONES	72
15.	CONCLUSIONES	72
16.	RECURSOS	73
16.1	Humanos	73
16.2	Materiales	73
16.3	Financieros	73
17.	REFERENCIAS	74
18.	ANEXOS	83
	Anexo 1. Carta de aprobación del comité de ética e investigación del INCMNSZ	83
	Anexo 2. Hoja de recolección de datos	84
	Anexo 3. Comparación de los pacientes incluidos al protocolo con los excluidos	85
	Anexo 4. Diagrama acíclico dirigido del protocolo	86

ABREVIATURAS

ABC	Células B activadas
AMT	Área muscular total
CG	Centrogerminal
DHL	Deshidrogenasa láctica
DM	Diabetes mellitus
DME	Densidad del músculo esquelético
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EE	Enfermedad estable
EWGSOP	Grupo de trabajo europeo sobre sarcopenia en personas mayores
FDG	18Fluoro-deoxi-D-glucosa
HTA	Hipertensión arterial
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
IME	Índice muscular esquelético
IMP	Índice muscular del psoas
IPI	Índice pronóstico internacional
LDCBG	Linfoma difuso de células B grandes
MME	Masa muscular esquelética
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCCN-IPI	Índice pronóstico internacional creado por el NCCN
OMS	Organización mundial de la salud
PET	Tomografía por emisión de positrones
PM	Músculo pectoral
RC	Respuesta completa
R-CHOP	Inmunoquimioterapia con rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona
R-IPI	Índice pronóstico internacional revisado
RP	Respuesta parcial
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SPD	Suma del producto de los diámetros
SUP	Sistema ubiquitin-proteasoma
TC	Tomografía computarizada

RESUMEN

Introducción: El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), es la proliferación maligna de linfocitos B, que requiere para su estadiaje estudios de imagen como la tomografía computarizada (TC). La TC se considera el estándar de oro en pacientes oncológicos para la medición de la masa muscular esquelética (MME). Estudios previos han descrito la asociación entre la baja masa muscular esquelética con baja supervivencia, sin embargo, solo se ha reportado un estudio que investiga esta asociación con la respuesta al tratamiento, donde solo se evalúa un músculo (psoas), que no es representativo de toda la masa muscular. **Objetivo:** Conocer la asociación de la masa muscular esquelética (todos los músculos a nivel de L3) y la respuesta al tratamiento en pacientes con LDCBG. **Material y métodos:** Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de LDCBG. A partir de las TC de estadiaje, se realizó la determinación del índice de masa muscular esquelética (IME) [IME bajo: Hombres $<47.1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; Mujeres $<34.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$], mientras que la respuesta al esquema de tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona (R-CHOP), se realizó a través de TC al finalizar el tratamiento de inmunoterapia; el seguimiento se consideró de la fecha inicial del primer ciclo de inmunoterapia, hasta la TC intermedia (3-4 ciclo) o TC final (6 ciclo). **Resultados:** Se incluyeron 108 pacientes (55.6% son mujeres), con estadio clínico avanzado (62%), 80 pacientes (74.1%) tuvieron una respuesta completa al tratamiento, mientras que 42 (38.9%) tenían un índice de masa muscular esquelética bajo. El IME bajo de forma aislada no demostró asociación con la respuesta al tratamiento (HR: 1.6, IC95%: 0.7-3.5, $p=0.25$), sin embargo, la interacción entre el IME y la presencia de

hipertensión arterial (HTA) si se asoció con falla a la respuesta al tratamiento (HR: 2.9, IC95%: 1.1-7.3, $p=0.028$), independientemente del índice pronóstico internacional revisado (R-IPI). **Conclusión:** La interacción entre la baja MME evaluada por TC y la presencia de HTA se asoció significativamente con la respuesta al tratamiento en pacientes con LDCBG. Por lo tanto, es importante determinar la presencia de estas variables antes de iniciar la terapia R-CHOP para incorporar estrategias no farmacológicas que ayuden a controlarlas.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 *Linfoma*

El término de linfoma incluye un conjunto de neoplasias malignas que tienen en común la proliferación y/o acumulación las células de origen linfoide como resultado de una expansión clonal.

Los linfomas se dividen en dos tipos: linfoma de Hodgkin (10-15%) y linfoma no Hodgkin (85-90%), siendo este último más frecuente en la población.

Los linfomas no Hodgkin son un grupo muy amplio y heterogéneo, se distinguen tantos subtipos como células linfoides existen a lo largo de su diferenciación normal, actualmente gracias a las técnicas genómicas, entidades morfológicas y fenotípicas aparentemente iguales, se pueden identificar subtipos más complejos que explican la gran heterogeneidad biológica y clínica de estas neoplasias.

Actualmente, se han identificado más de 60 subtipos de linfoma no Hodgkin. Los cuales suponen el 7% de todas las neoplasias y mayoritariamente son de subtipo B.

(1)

1.2 Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)

Es la proliferación maligna de células grandes, irregulares y atípicas de linfocitos de estirpe B, con un patrón de infiltración difuso. Es el subtipo histológico de linfoma no Hodgkin más común en la población adulta (30 al 40%). Este tipo de linfoma corresponde a un subgrupo heterogéneo en términos de morfología, genética, comportamiento biológico y respuesta al tratamiento, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) los subdivide en variantes morfológicas, subgrupos inmunofenotípicos, subgrupos moleculares y subtipos específicos (Tabla 1). (2–6)

Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2022 del Linfoma Difuso de Células B Grandes.

LDCBG, no especificado de otro modo (NOS)
Linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos
LDCBG/ LCBG de alto grado con rearreglo en MYC y BCL2
LCBG ALK positivo
LCBG con rearreglo IRF4
Linfoma de células B de alto grado con aberraciones 11q
Granulomatosis linfomatoidea
LDCBG VEB positivo
LDCBG asociado a enfermedad crónica
LCBG asociado a la fibrina
LCBG asociada a sobrecarga hídrica
Linfoma plasmablastico
LCBG primario de sitios inmune-privilegiados
LDCBG primario cutáneo, tipo pierna
LCBG intravascular
LCBG primario mediastinal
Linfoma de la zona gris
LCB de alto grado, NOS

Fuente: Alaggio R, et al. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.

1.2.1 Epidemiología

Epidemiológicamente en Estados Unidos se tiene una incidencia reportada de 5.5 nuevos casos por cada 100,000 habitantes por año, el número de muertes relacionadas con el LDCBG es de 1.8 por cada 100,000 habitantes por año, siendo más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 6.6:4.5 respectivamente, una mediana de 65 años de edad a la realización del diagnóstico, aunque el rango de edad es amplio. La incidencia está fuertemente relacionada con el aumento de la edad: el grupo etario con mayor frecuencia es el de 65 a 74 años (24.8%) seguido por el de 75 a 84 años (22.7%). (5,7)

En México se sabe que hay una relación de 1.0 hombre por cada 1.1-1.6 mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 57.8 años (8), no se cuenta con información actualizada sobre las tasas de incidencia de esta enfermedad. Sabiendo que, en el año 2000, se registraron 2100 casos, por grupo de edad ocupó el tercer lugar entre los 15 y 44 años, en ambos sexos, mientras que en el 2006 el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, reporta una tasa de incidencia nacional del 0.64% (677 casos registrados) con respecto a todas las neoplasias, finalmente en el año 2011 el reporte fue de aproximadamente el 48% del total de linfomas y el 40% presentan sitios extraganglionares. (9–11)

1.2.2 Diagnóstico y pronóstico

La presentación clínica suele corresponder a un linfoma agresivo de rápido crecimiento que puede presentarse en sitios únicos o múltiples, con la capacidad de afectar

cualquier sitio, como enfermedad ganglionar y/o extraganglionar, siendo este último el más frecuente de involucro, tubo digestivo, hueso, testículos, bazo, tiroides y pulmón. Los síntomas de diaforesis nocturna, fiebre vespertina y/o pérdida de peso, conocidos como síntomas B pueden estar presentes hasta un 60% de los casos de estadios clínicos avanzados. (2,12,13)

El procedimiento de elección en el diagnóstico es la realización de una biopsia por incisión o escisión para proporcionar tejido adecuado para los exámenes, la biopsia realizada por un aspirado con aguja fina es un procedimiento inadecuado para el diagnóstico inicial, ya que es el procedimiento de elección para aquellos pacientes en quienes la cirugía sea imposible o implique demasiados riesgos, dicho diagnóstico debe ser emitido por un hemato-patólogo experto.(14)

De acuerdo con la morfología de la célula B se reconocen tres variantes morfológicas: centroblástica, inmunoblástica y anaplásica. (15)

Las células neoplásicas expresan marcadores de estirpe B, es decir, CD19, CD20, CD22 y CD79a positivas. Las inmunoglobulinas de superficie y/o citoplasmáticas pueden estar presentes en el 50-75% de los casos, con expresión alterada de CD10, BLC6 e IRF4/MUM1 en el 30 a 90% de los casos. En la variante anaplásica, especialmente, también se puede expresar CD30. De acuerdo con el algoritmo de Hans y el algoritmo de Choi (Figura 1) la utilización de la combinación de anticuerpos para CD10, proteína 6 del linfoma de células B (BCL6) e IRF4/MUM1 se reconocen 2

subgrupos inmunofenotípicos: centrogerminal (CG) y no centrogerminal (no CG).
(15,16)

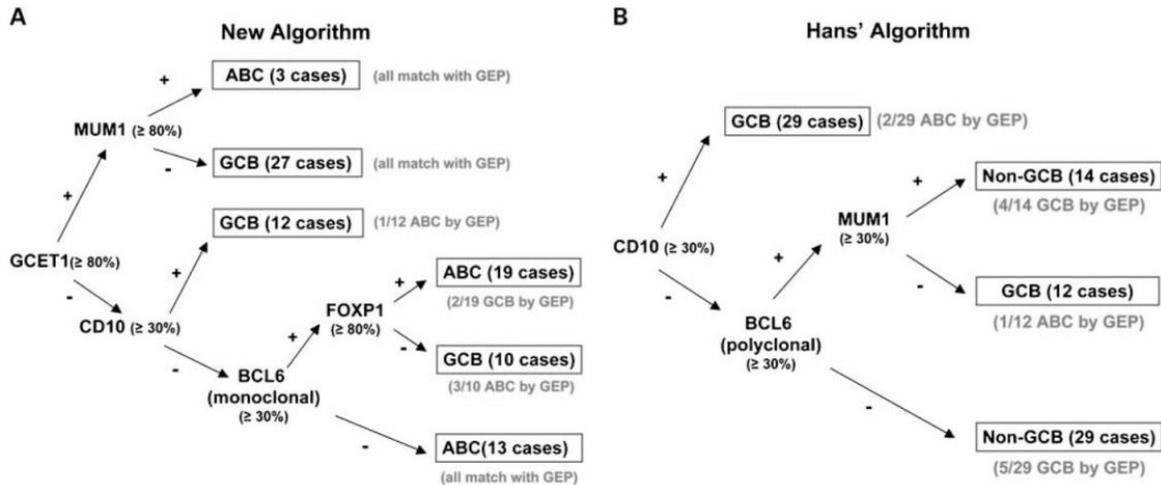


Figura 1. A) algoritmo de Choi y B) algoritmo de Hans para la clasificación inmunofenotípica.

Fuente: Choi W, et al. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(17):5494-502.

La subdivisión por inmunofenotipo tiene una correlación variable con la subdivisión basada en el perfil de expresión genética. Este perfil permite detectar rearrreglos clonales en el gen de la cadena pesada y de la cadena ligera de la inmunoglobulina. Donde el 30% de los casos se detectan anomalías en la región 3q27 que involucra a BCL6, en el 20 a 30% ocurre translocaciones cromosómicas en t (14;18) que involucra el gen de la proteína 2 del linfoma de células B (BCL2) y cerca del 10% se puede observar rea-arreglo en MYC. (15)

De acuerdo con el perfil de expresión génica se reconocen dos distintas formas de LDCBG: CG y de células B activadas (ABC). (12,15,17)

La evaluación inicial está dirigida principalmente a determinar los factores tumorales y del huésped, que influyen en el tratamiento y pronóstico, todos los pacientes deberán tener una meticulosa historia clínica, así como un examen físico completo. (3,14)

Los estudios de laboratorio incluirán aquellos con fines pronósticos y de importancia para la elección y dosis de medicamento como la citometría hemática, deshidrogenasa láctica (DHL), parámetros de función renal, función hepática, serología de hepatitis B, C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). (3)

La valoración cardíaca debe realizarse anticipadamente al uso de regímenes que contienen antraciclina. A la vez se debe llevar a cabo una biopsia de médula ósea dado que puede estar involucrada hasta en el 40% de los casos. También se deberá hacer una punción lumbar si los pacientes presentan uno o más de los siguientes sitios o situaciones involucradas: senos paranasales, testículos, espacio epidural, biopsia de hueso, más de 2 sitios extra ganglionares, DHL elevada o en el caso de pacientes con linfoma asociado a VIH. (3)

Los estudios de imagen son esenciales para identificar las áreas anatómicas afectadas, en la actualidad la TC de tórax, abdomen y pelvis, así como la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18 Fluoro-Deoxi-D-Glucosa (FDG) son los estándares de elección. Exámenes adicionales pueden ser realizados en circunstancias especiales. (3,13)

El sistema de estadificación utilizado para el linfoma de Hodgkin, también utilizado para determinar el estadio en esta enfermedad, es la clasificación Ann Arbor modificada en Lugano del 2014 (Tabla 2), revisada en Cotswold. (5,13,18,19)

Tabla 2. Estadios en base a la clasificación de Lugano basada en los estadios de Ann Arbor modificada en Cotswold.

Estadio	Afectación	Afectación extranodal
I	Un ganglio o grupo ganglionar (incluye bazo, timo y anillo Waldeyer)	Afectación extraganglionar única sin afectación ganglionar
II	Dos o más grupos ganglionares a un lado del diafragma	Estadio I o II por afectación ganglionar con afectación extraganglionar contigua
III	Ganglios a ambos lados del diafragma o ganglios supra diafragmáticos y afectación esplénica (ganglios portales, celiacos, hilo esplénico)	No aplica
IV	Afectación extraganglionar no contigua (médula ósea, hígado, pulmón, etc.)	No aplica

Fuente: Lister TA, et al. *J Clin Oncol.* 2016;7(11):1630-6; Albarran B, et al. *Doing Soluciones Gráficas.* 2017; *American cancer society*, 2018. 138p.

En un esfuerzo por identificar factores pronósticos que previos a la medicación pudieran predecir la respuesta al tratamiento, supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG), se desarrolló el índice pronóstico internacional (IPI), basado en la presencia de 5 factores de riesgo (5,20):

- Edad > 60 años
- Estadio clínico III/IV de acuerdo con el sistema Ann Arbor
- DHL elevada (≥ 271 uL)
- Estado funcional (de acuerdo con la escala Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) > 1
- Número de localizaciones extra ganglionares >1

Dividiendo a los pacientes en 4 grupos de riesgo

- Riesgo bajo: La presencia de al menos un factor.
- Riesgo intermedio bajo: La presencia de 2 factores.
- Riesgo intermedio alto: La presencia de 3 factores.
- Riesgo alto: La presencia de 4 o más factores.

En el 2007, el IPI fue revisado (R-IPI), dado a la introducción del rituximab en la práctica clínica, con la consecuente redistribución a 3 grupos de riesgo (21):

- Muy buen pronóstico: Presencia de 0 factores.
- Buen pronóstico: Presencia de 1-2 factores.
- Pobre pronóstico: Presencia de ≥ 3 factores.

1.2.3 Tratamiento

El tratamiento considerado estándar conocido como R-CHOP, ya que combina inmunoterapia de rituximab (375 mg/m^2) más ciclofosfamida (750 mg/m^2), vincristina (1.4 mg/m^2), doxorubicina (50 mg/m^2) y prednisona (40 mg/m^2), en una administración "general" de 6 ciclos cada 21 días. (2,3,7,18,21–26)

Con resultados en términos de respuesta completa (RC) entre 44-87%, una SLP a 5 años entre 40-70%, una SG a 5 años entre 26-73%, siendo la tasa más baja para el grupo de alto riesgo de acuerdo con el índice pronóstico internacional. Se ha estimado una tasa de 62.8% de SG a 5 años para todos los pacientes. (2,3,7,18,21–27)

En pacientes mexicanos, el 66.6% tuvieron una RC al tratamiento de R-CHOP, con una media de SLR de 15.7 meses (rango de 16.5 meses) y una SG media de 22.5 meses (rango de 21 meses), demostrando también que una dosis ajustada al 80% de R-CHOP no tiene una diferencia estadísticamente significativa ni con el R-COP ($p=0.121$, $p=0.413$, $p=0.202$ respectivamente). (8)

En situaciones especiales se propone realizar modificaciones al régimen de tratamiento como son los casos de adultos mayores, pacientes con enfermedad cardíaca y/o pacientes con infecciones por VIH. (2,3,7,8,18,21–26,28,29)

1.2.4 Respuesta al tratamiento

La evaluación de la respuesta al tratamiento se realizó por TC o tomografía por emisión de positrones (PET-TC) interino y final del esquema, bajo las recomendaciones para la evaluación inicial, la estadificación y la evaluación de la respuesta del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: la clasificación de Lugano, utilizando la escala visual de Deauville de 5 (tabla 3). (5,14,30)

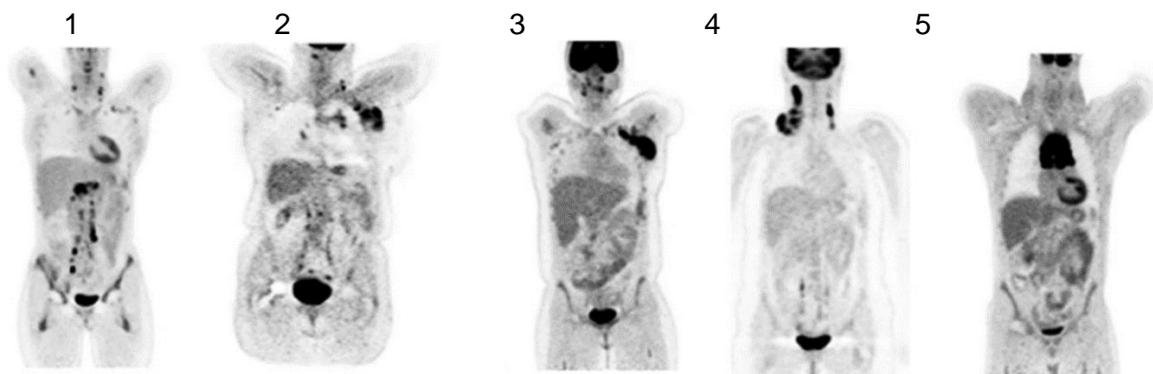
Tabla 3. Escala visual de Deauville para la valoración precoz/final del tratamiento.

<i>Clasificación</i>	<i>Criterio</i>
1	No captación > actividad de fondo.
2	Captación ≤ actividad de mediastino.
3	Captación > que mediastino, pero ≤ actividad hepática.
4	Captación > actividad hepática.
5	Captación marcadamente > actividad hepática.

Fuente: Márquez M. *Hematología*. 2019;23(Número extraordinario XXIV congreso Argentino de Hematología):131-8.

A) Estadificación inicial

Pacientes:



B) Respuesta al tratamiento

Pacientes - Deauville:

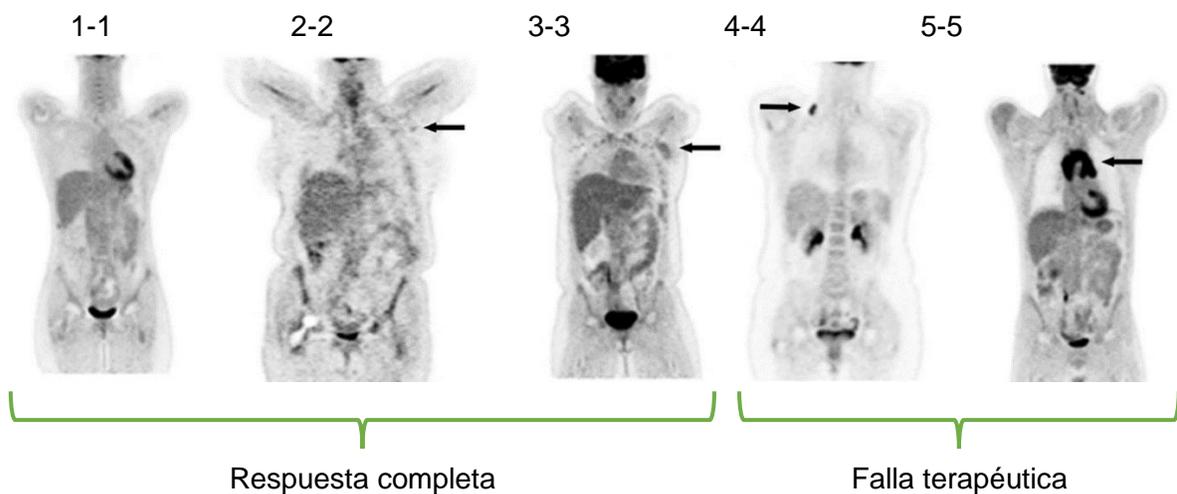


Figura 2. Cortes coronales de la PET-TC, A) estadificación inicial pacientes 1 a 5, B) respuesta al tratamiento pacientes 1 a 5 con su Deauville correspondiente.
Fuente: Modificado de Barrington SF, et al. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-58.

Los criterios de respuesta se definen como: (14,31)

- Respuesta metabólica completa (RC): PET-TC negativa (Deauville 1-3 con o sin enfermedad residual).
- Respuesta metabólica parcial (RP): PET-TC positiva en al menos un sitio previamente involucrado (Deauville 4-5 con reducción de la captación).

- No respuesta metabólica (EE): PET-TC positiva en los sitios previamente involucrados, sin nuevos sitios de enfermedad (Deauville 4-5 sin cambios en la captación).
- Progresión metabólica (P) o recaída (R): PET-TC positiva en nuevos sitios de enfermedad (Deauville 4-5 con un incremento en captación).

Visualmente, las respuestas al tratamiento basadas en el PET-TC se observan en la figura 2. (32)

Los criterios para determinar el tipo de respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma no Hodgkin de acuerdo con The International Harmonization Project for Response Criteria in Lymphoma Clinical Trials se presentan en la tabla 4. (10,33)

Los factores conocidos que pueden afectar la respuesta al tratamiento son los descritos anteriormente en el IPI / R-IPI, a la vez la importancia de la evaluación de la composición corporal es importante para la evaluación de riesgo de los pacientes con LDCBG, sobre todo de la masa muscular esquelética es un factor asociado para que los pacientes tengan una tasa de respuesta completa. (34–36)

Tabla 4. Criterios para determinar el tipo de respuesta de linfoma no Hodgkin

RESPUESTA	DEFINICIÓN	MASAS GANGLIONARES	HÍGADO, BAZO	MÉDULA ÓSEA
RESPUESTA COMPLETA	Desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad y relacionada con la enfermedad	Linfomas ávidos al FDG: en pacientes sin PET pretratamiento o pacientes con PET pretratamiento positivo, se permiten masas de cualquier tamaño si el PET es negativo. Linfomas con avidéz variable/ no conocida al FDG: en pacientes sin PET pretratamiento, o pacientes con PET pretratamiento negativo, todos los nódulos linfáticos y masas nodales deberán haber regresado a su tamaño normal por TC.	No deberán ser palpables a la exploración física, el tamaño debe ser normal por técnicas de imagen después del tratamiento. Los nódulos en relación con el linfoma al haber desaparecido postratamiento.	Sin evidencia de infiltración en biopsia de seguimiento; si la morfología es indeterminada, la inmunohistoquímica debe ser negativa.
FALLA TERAPÉUTICA	Respuesta parcial	Disminución $\geq 50\%$ en la suma del producto de los diámetros (SPD) de hasta seis de los ganglios linfáticos dominantes agrandadas o masas ganglionares; sin aumento en las dimensiones de otros ganglios.	Regresión $\geq 50\%$ en la suma del producto de los diámetros de los nódulos hepáticos y esplénicos, o del diámetro transversal mayor en el caso de nódulos únicos. Sin aumento en las dimensiones del hígado y bazo.	Irrelevante si estaba afectada previamente.
	Enfermedad estable	Ausencia de criterios para RC/RP o Progresión	Linfomas con avidéz al FDG: PET positivo en localizaciones previamente afectadas, sin aparición de nuevas áreas de enfermedad por TC o PET postratamiento. Linfomas con avidéz variable /no conocida al FDG: pacientes con PET negativo, no debe haber cambios en el tamaño de las lesiones iniciales en la TC postratamiento.	
	Recurrencia o Progresión	Lesiones nuevas, incremento $\geq 50\%$ en sitios previos de enfermedad	Aparición de cualquier lesión (es) nueva (s) mayor (es) a 1.5 cm en alguno de sus ejes. Incremento de al menos un 50% respecto al nadir en la SPD en nódulos previamente afectados, o en uno sólo de forma aislada.	Aumento $>50\%$ en la SPD de cualquier lesión previa.

Fuente: Méndez JRL, et al. *Cancerología*. 2011;6:139-52; Cheson BD. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(5):841-54.

1.3 Masa muscular esquelética (MME)

La MME comprende aproximadamente al 40% del peso corporal total en el adulto, siendo uno de los tejidos más dinámicos y plásticos del cuerpo, forma parte fundamental de la composición corporal y de acuerdo con el modelo de cinco niveles, el cual se compone de los siguientes niveles (37,38):

- A nivel atómico, es oxígeno, hidrógeno, carbono, nitrógeno y en pequeñas cantidades de elementos como el potasio, fósforo, sodio, cloro, calcio y magnesio. (37)
- Estos elementos se unen para formar agua (75%), proteínas (20%), lípidos, glucógeno y hay una pequeña cantidad de minerales, en el nivel molecular. (37,38)
- A nivel celular está compuesto principalmente por miofibrillas, líquido y sólidos extracelulares como la proteína de colágeno. El tejido muscular estriado esquelético tiene miocitos esqueléticos, asociados con el tejido conectivo intramuscular, que se adapta a lesiones reversibles inducidas, por ejemplo, la isquemia, frente a la cual genera cambios durante la reperusión. (37,39)
- El músculo esquelético como tal se encuentra en el nivel tisular, donde en conjunto con el tejido conectivo y vascular, las neuronas inervadoras y el líquido extracelular comprenden el músculo esquelético intacto. (37)
- Finalmente, en un nivel de integración orgánica (cuerpo completo), el músculo esquelético está distribuido en las extremidades, tronco y cabeza. (37)

La MME es necesaria para una variedad de procesos biológicos. Se requiere de un balance entre la síntesis y degradación de proteínas para mantener la homeostasis muscular. Además, constituye el principal (50-75%) reservorio de proteínas del organismo, representa del 30 al 50% del recambio de proteínas del cuerpo y es responsable de la mayor parte de la tasa metabólica basal. (40–42)

Las funciones de la MME se modifican con el ejercicio físico y suelen tener influencia sobre la función endocrina, metabólica y mecánica. Como, órgano endocrino, las hormonas que se producen en respuesta al ejercicio le confieren al músculo funciones paracrinas. Algunas de estas miosinas participan en la modulación de procesos inflamatorios, mientras que otras contribuyen a la regulación del metabolismo, aumentando la lipólisis y mejorando la sensibilidad a la insulina, estas moléculas biológicamente activas llamadas miosinas, constituye un amplio sistema de regulación que participan de manera directa en casi todos los procesos homeostáticos del músculo y órganos a distancia de ese músculo, así como funciones contráctiles. (42)

Adicionalmente, tiene una contribución en el metabolismo energético basal, como en el almacenamiento de sustratos (aminoácidos e hidratos de carbono), producción de calor para el mantenimiento de la temperatura corporal y el consumo de la mayor parte del oxígeno y energía utilizada en la actividad física/ejercicio. (38)

La principal función mecánica es convertir la energía química en mecánica para generar fuerza y potencia, además de mantener la postura y producir movimientos que influyen en la vida cotidiana, permitiendo la participación de las personas en entornos sociales y laborales, contribuyendo en su independencia funcional. (38)

La MME puede diferir ampliamente entre individuos, dependiendo la edad, grado de obesidad o presencia de enfermedad. Su disminución, ya sea como causa o consecuencia de enfermedades, ocasiona trastornos en múltiples aspectos de la salud humana, entre los que se cuentan: las reservas proteicas del organismo, las capacidades funcionales, la regulación térmica y la competencia inmunitaria, por tanto, la disminución de esta es un factor pronóstico tanto para morbilidad como para mortalidad, como resultado, su medición precisa es importante en la práctica clínica. (40–42)

Existen diversas técnicas como la medición de la concentración de la creatinina urinaria, el ultrasonido, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (IRM), la bioimpedancia eléctrica, la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), entre otros. (37,38,40–42)

En pacientes oncológicos, los actuales estándares de oro son la TC y la resonancia magnética. (43) Estos estudios de imagen (PET-TC), como se describió anteriormente, también son necesarios para el estadiaje de los pacientes con linfoma difuso de células

B grandes, por ende, para la medición de la masa muscular esquelética no es necesario un nuevo estudio.

La medición del área muscular total (AMT) se realiza al nivel de la vértebra L3 donde ambos pedículos sean visibles, una vez conseguido esto se delimitará el contorno de todos los músculos, psoas, paraespinales (cuadrado lumbar, erector del raquis) y músculos abdominales (transverso abdominal, oblicuos internos/externos y recto abdominal). Figura 3

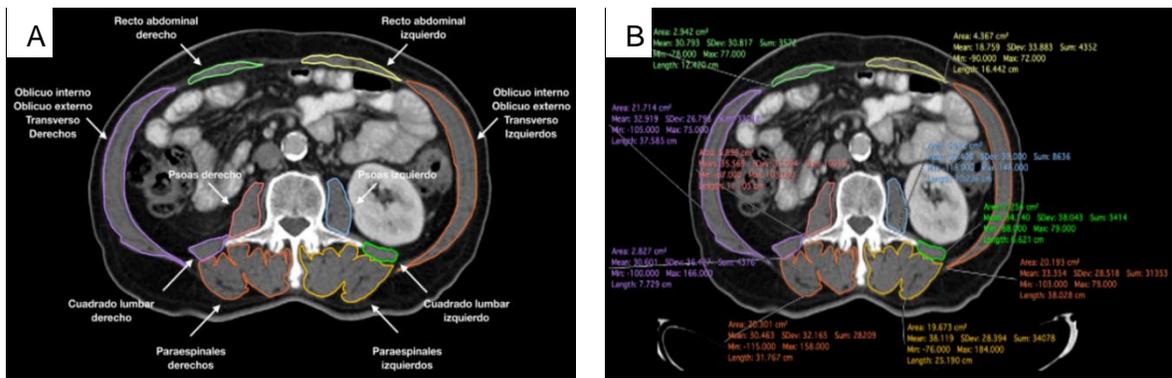


Figura 3. Tomografía computarizada a nivel de la vértebra L3 con ambos pedículos visibles, A) delimitación de los músculos observados y B) obtención de las áreas de cada músculo.

Fuente: Cortesía del *Dr. Jesús Alejandro Gabutti Thomas*.

Con fines de comparación con puntos de corte publicados en la literatura se obtiene el índice muscular esquelético (IME), que consiste dividir el área muscular total entre la estatura al cuadrado del paciente ($AMT/Talla(m)^2$).

Dichos puntos de corte del IME y AMT en diversas poblaciones reportados en la literatura se presentan en la Tabla 5. (44) Donde podemos observar que los puntos de corte varían de acuerdo con la población evaluada. (34,44,45) Para fines de este

protocolo se utilizará los puntos de corte de Nakamura, dado que, consideran a una población adulta (mayores de 18 años) a diferencia de los otros puntos de corte que se hicieron en personas adultas mayores.

Tabla 5. Puntos de corte de la masa muscular esquelética en diversas poblaciones.

Autor	Características poblacionales	Sexo	Índice muscular esquelético (IME)	Área muscular total esquelética (AMT)
EWGSOP	Personas adultas mayores europeas	Hombres	<7.0 kg/m ²	<20 kg
		Mujeres	<5.5 kg/m ²	<15 kg
Lanic	Personas adultas mayores francesa con LDCBG	Hombres	<55.8 cm ² /m ²	
		Mujeres	<38.9 cm ² /m ²	
Nakamura	Personas adultas japonesas con LDCBG	Hombres	<47.1 cm ² /m ²	
		Mujeres	<34.4 cm ² /m ²	

Fuente: Cruz-Jentoft AJ, et al. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31; Lanic H, et al. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:817-23; Nakamura N, et al. *Ann Hematol*. 2015;94(12):2043-53.

1.4 Masa muscular esquelética en pacientes oncológicos

La patología oncológica probablemente es el padecimiento que más promueve la atrofia muscular, independientemente del tipo y fase del tumor, sobre todo en pacientes de la tercera edad. Donde la compleja red hormonal de factores anabólicos y catabólicos que regulan dicho equilibrio se altera considerablemente durante la progresión del tumor. (43,46)

Además, el hipogonadismo es frecuente en pacientes masculinos con cáncer, principalmente en la fase avanzada, presentando reducción de testosterona, la cual se asocia a reducción de la masa muscular y desempeño físico. (43)

Independientemente del tipo y localización del tumor, los pacientes con reducción de la masa muscular presentan una peor sobrevida comparados con los pacientes con masa muscular preservada (Tabla 6). (43)

Uno de los mecanismos propuestos en la reducción de la MME es la presencia de concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias que transmiten una señal catabólica a través de vías metabólicas. Dichas citocinas actúan directamente sobre los miocitos esqueléticos para inducir atrofia muscular a través de la partición de los receptores de superficie y la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B). (47,48)

Modelos experimentales han descrito que las citocinas inflamatorias [como interleucinas (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α)], son mediadores de proteólisis del músculo esquelético además del desarrollo de anorexia, componentes clave de la pérdida de peso en los pacientes con cáncer. Estas citocinas inflamatorias pueden desempeñar un papel en la disminución de la masa muscular al interferir con la señalización del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en el músculo esquelético. (34)

La disminución de la masa muscular, en respuesta a la inflamación sistémica, se produce como resultado de la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), lo que resulta en la liberación de glucocorticoides de la glándula suprarrenal que a su vez activa los sistemas ubiquitin-proteasoma (SUP) y autofagia-lisosómica (SAL). (47,48)

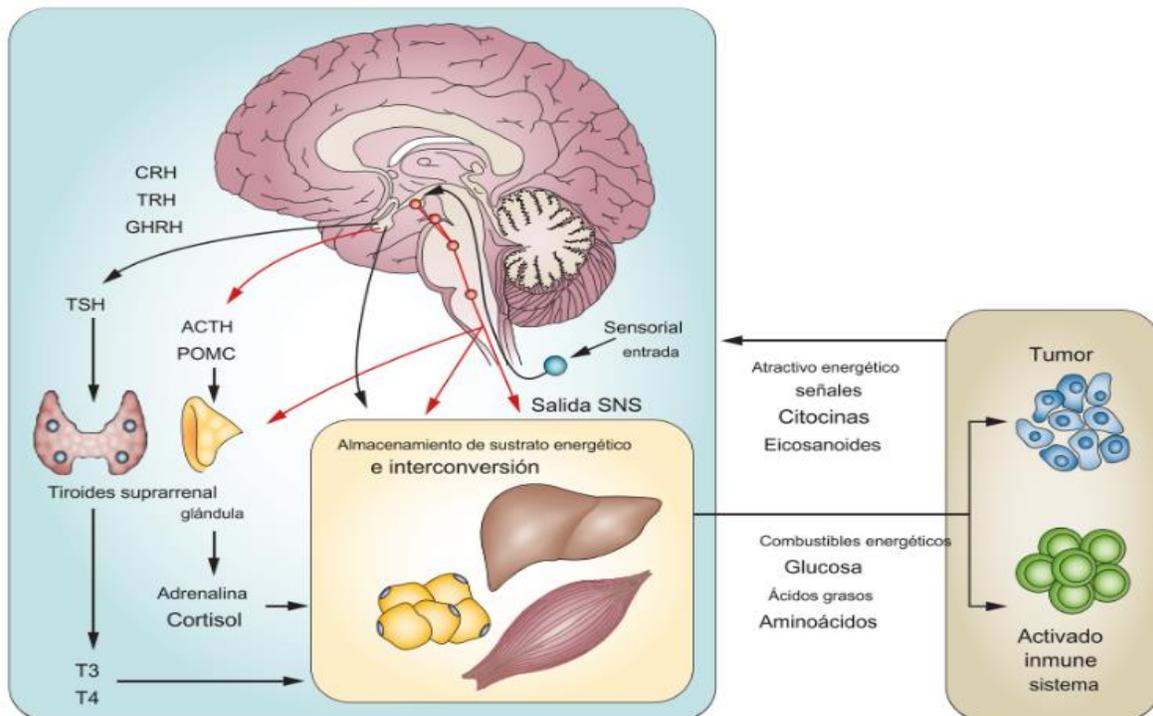


Figura 4. Integración del metabolismo del combustible en el estado portador de tumores.

Fuente: Fearon K, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(2):90-9.

Se requieren un nivel elevado de movilización de las reservas de energía para alimentar la respuesta inmune durante la activación de esta, así como una reacción de atracción de energía medida directamente por citocinas proinflamatorias que actúan tanto en el sistema nervioso central como en la periferia, dicho aumento de inflamación

en estado portador de tumores crea una carga adicional de señales inflamatorias, como se muestra en la figura 4. (49)

A nivel celular se han descrito tres vías de degradación principales en el músculo esquelético para explicar la degradación de proteínas, la autofagia lisosómica, calpaínas proteasas activadas por calcio y la degradación del SUP, donde las enzimas Atrogina-1 y la proteína 1 del dedo del anillo muscular (MuRF1), que forman parte de dicha vía, se elevan significativamente en presencia de atrofia muscular estimulada por las citocinas. (46,50)

La activación del sistema fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) /proteína quinasa B de serina-treonina (AKT) impulsados por hormonas anabólicas y actividad muscular activan una disminución desproporcionada de la síntesis de proteínas del músculo esquelético, a través de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR) y por el gen SKG1 e inhibe la atrofia al fosforilar el factor nuclear FoxO1. (48,50,51)

La atrofia muscular secundaria a la disminución del tamaño y número de células musculares causadas por una neoplasia maligna es atribuible a la síntesis y degradación de proteínas, además de la presencia de anorexia y progresión de la enfermedad. (34)

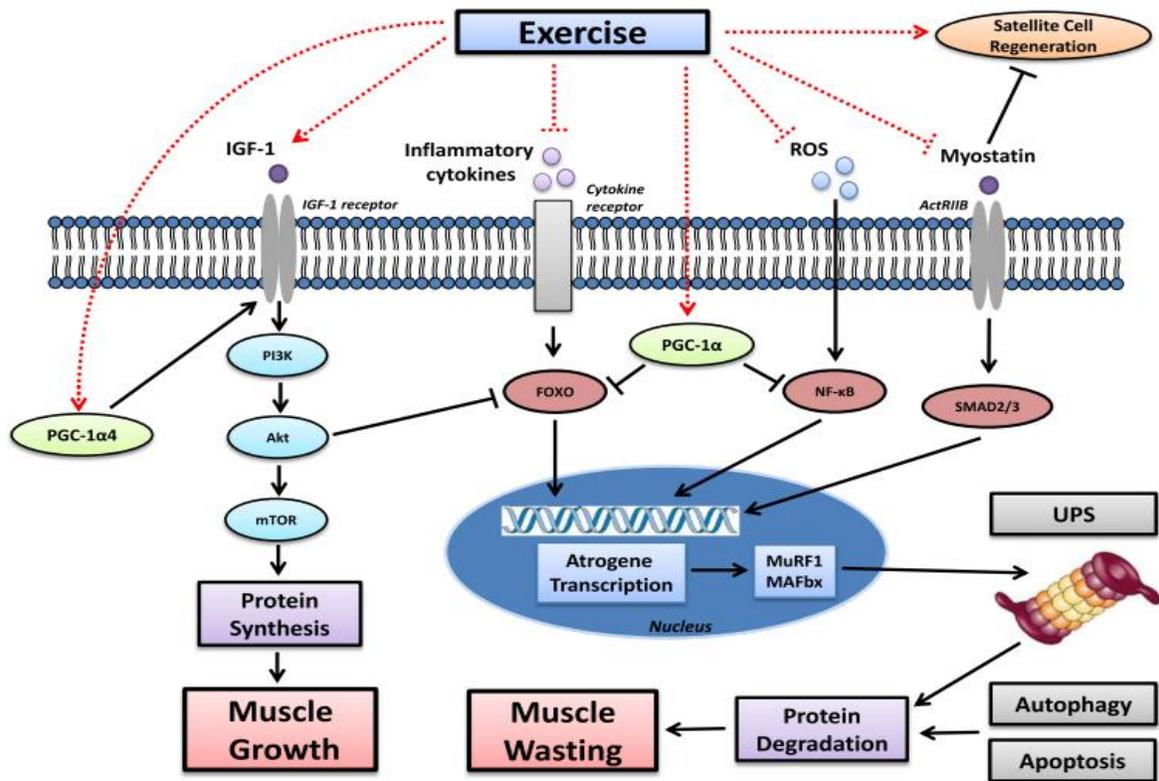


Figura 5. Efectos del ejercicio en las vías de señalización asociadas con el crecimiento muscular y la emaciación en sarcopenia y caquexia.
 Fuente: Bowen TS, et al. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015; 6(3):197-207

En un estudio de 35 pacientes con cáncer de pulmón, durante la administración de quimioterapia paliativa, se evaluó el área muscular total esquelética por TC, se observó una reducción de 4.6 cm² del área muscular total esquelética (correspondiente a 1.4 kg de masa muscular total), lo que a su vez se asoció con un aumento en el riesgo para toxicidad, demostrando que la quimioterapia altera la masa muscular y función; también mencionaron que mantener o ganar área muscular total esquelética resulta en una mediana de supervivencia global más prolongada. (52)

Los mecanismos por los cuales la quimioterapia citotóxica afecta al músculo esquelético están menos descritos, se sabe que la quimioterapia con cisplatino produce una atrofia muscular significativa en ratones, posiblemente por la activación de NF- κ B; la administración de la quimioterapia produce una inflamación sistémica significativa, marcada por un aumento de los niveles de numerosas citocinas inflamatorias circulantes. Un componente significativo de la atrofia muscular inducida por quimioterapia depende de la señalización de glucocorticoides en el músculo esquelético. (47)

La quinasa mTOR integra señales de nutrimentos, insulina y factores de crecimiento para regular el crecimiento celular, la progresión del ciclo celular y la síntesis de proteínas en el músculo esquelético, las vías que involucran a Ras, Raf, MEK y ERK regulan la proliferación de células musculares, dichas vías anabólicas y proliferativas son objetivos de agentes antineoplásicos, como everolimus y sorafenib (figura 5 y figura 6). (49,51)

En pacientes con linfoma, la inflamación sistémica puede ser inducida por citocinas producidas por las células del linfoma o ser el resultado de las respuestas del huésped a las células del linfoma (figura 7). (46) Por lo tanto, la masa muscular puede reflejar el aumento de la actividad metabólica de la biología del linfoma que finalmente conduce a una inflamación sistémica y una pérdida del músculo esquelético. Siendo una posible

explicación del por qué la depleción del músculo esquelético es un factor de mal pronóstico para los pacientes con LDCBG. (34)

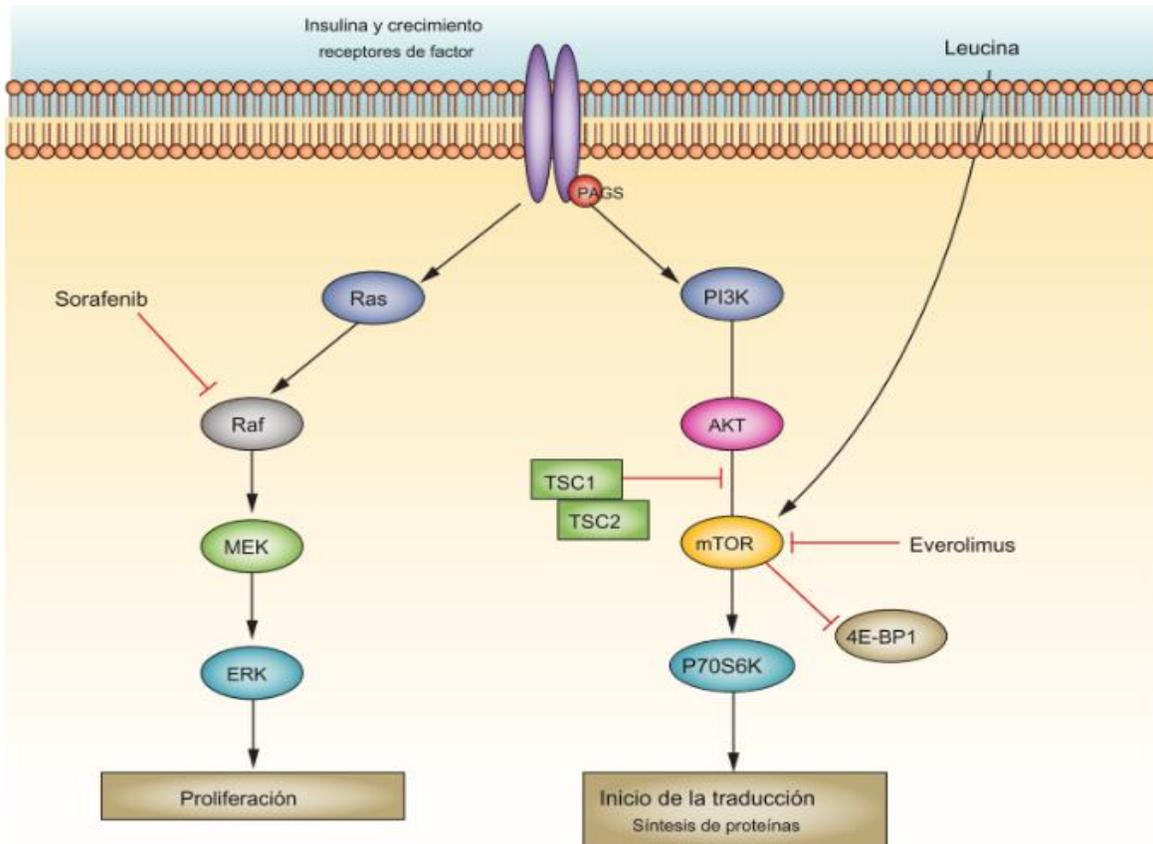


Figura 6. Proliferación de células musculares y síntesis de proteínas en respuesta a factores de crecimiento y aminoácidos pueden verse afectadas por terapias antineoplásicas.

Fuente: Fearon K, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(2):90-9.

Uno de los medicamentos estándar en el tratamiento del LDCBG, es la doxorrubicina, se ha estudiado su administración, demostrando que provoca una atrofia muscular (53), debido a que induce un estrés oxidativo que posiblemente conduce a la disfunción mitocondrial, de forma directa se ha observado por la activación del factor de transcripción NF κ B, esta regula la ubiquitina y proteasomas, aumentando la proteólisis y las citocinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) aumentando la atrogina-1 que

aumenta la unión a la proteína ubiquitina para la proteólisis, otra vía molecular que puede estar involucrada es la vía del proteasoma dependiente de la ubiquitina, pero también puede ser debido a la degradación de proteínas. (54–56)

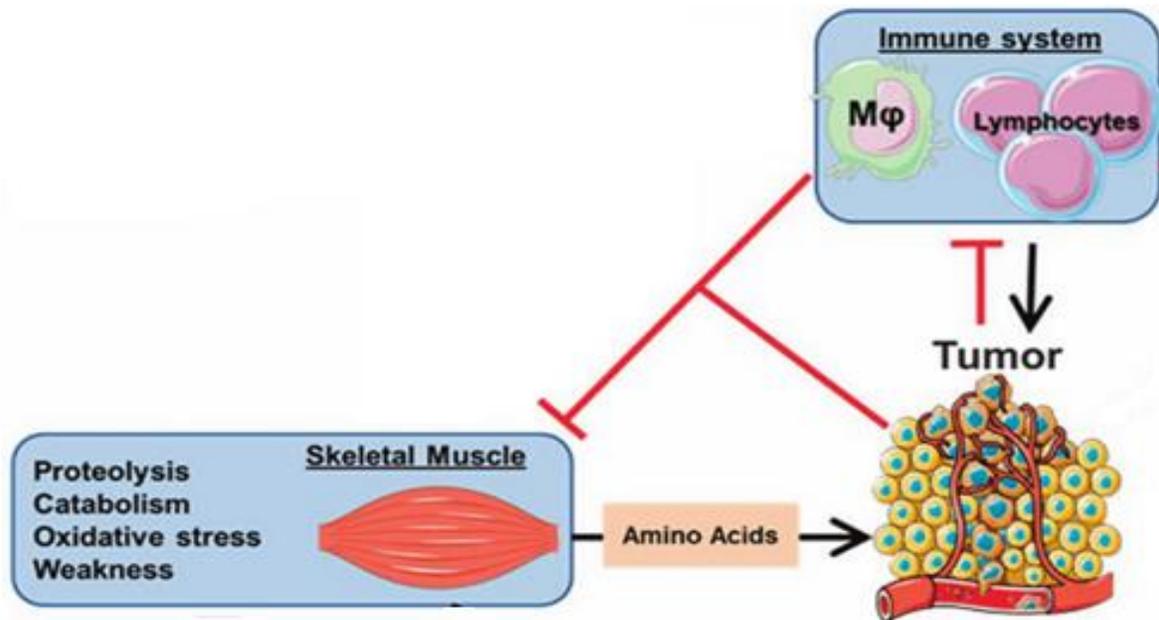


Figura 7. Esquema simplificado de la asociación del músculo esquelético y el sistema inmune con el tumor.

Fuente: Modificado de Porporato PE, et al. *Oncogenesis*. 2016;5(e200):1-10

2. ANTECEDENTES

De acuerdo con la revisión de la literatura, se obtuvo la siguiente evidencia sobre la masa muscular esquelética obtenida por TC en pacientes con LDCBG. (Ver tabla 6)

Lanic y colaboradores en el 2013, fueron los primeros en observar esta relación del IME en pacientes con LDCBG y la supervivencia, demostrando que la evaluación de la MME por un método (TC) que se realiza rutinariamente en estos pacientes, es un

factor pronóstico fuerte e independiente en pacientes de la tercera edad con LDCBG que han sido tratados con quimioterapia, en régimen con rituximab, siendo predictor de la supervivencia libre de progresión (SLP) como la SG, independientemente de otros parámetros como concentraciones de albúmina, IMC o el R-IPI.

Mostrando en el análisis descriptivo que de los 45 pacientes con baja masa muscular esquelética solo 27 completaron el tratamiento, mientras que 18 no lo completaron y de los 37 que no tenían una baja MME únicamente 6 de ellos no terminaron el tratamiento. (44)

Nakamura et al. en el 2015, encontraron que un IME bajo no fue un indicador pronóstico independiente en todos los pacientes, pero si fue un indicador en los hombres con LDCBG, con una tendencia a una peor SLP, además de que un IME bajo se asoció con mayor toxicidad de los agentes quimioterapéuticos, ya que provoca reducciones en la dosis o un retraso en la finalización de la quimioterapia. Pero no tiene un análisis de la respuesta al tratamiento con respecto al IME, únicamente en la comparación de dos tratamientos parecidos. (34)

Go et al. en el 2016, observaron la relación de los pacientes con LDCBG con una baja MME medida a nivel pectoral, encontraron que, se asocia a una peor SLP y SG. Además de que tenían episodios más frecuentes de anemia de grado 3 o peor trombocitopenia y síndrome febril, así como mayor frecuencia de toxicidad. La tasa de RC en el grupo con un IME bajo fue menor en comparación de los que tienen una masa muscular esquelética normal, también informaron que no hubo diferencia en la

tasa de RC entre los grupos en los que el tratamiento no se interrumpió debido a causas distintas de la progresión de la enfermedad.

Ellos sugieren que la principal razón por la cual la SLP y la SG fueron peores en el grupo de baja MME es por la intolerancia al tratamiento, relacionada con una menor tasa de respuesta al tratamiento. (35)

Chu et al. en el 2016, evaluaron la asociación de la densidad del músculo esquelético (DME) con la supervivencia, donde los pacientes con una baja DME tuvieron una SLP profundamente más pobre en comparación de los pacientes con DME alta. La SG a 5 años fue más alta en los pacientes con DME alta en comparación de los de baja DME, y después de realizar el ajuste por R-IPi y por sexo los pacientes con baja DME seguía siendo significativa y aunque en este ajuste la SLP no resulto significativa describen que tiene tendencia a la significancia, por lo que sugieren que la DME tenía mayor pronóstico de una mala supervivencia del paciente que el IME, así como la DME se asoció fuertemente con una respuesta completa a la terapia basada en rituximab, esto fue realizado en un análisis secundario donde el ORR basado en el IME fue muy similar entre los grupos con baja y alta DME (85% vs 66% $p=0.0007$). (36)

Rier et al. en el 2020, investigó la asociación de la baja MME, de la baja DME y la combinación de ambos con la supervivencia en pacientes con LDCBG, la mediana de DME fue significativamente menor en los pacientes con LDCBG en comparación con la población de referencia sana, al final del seguimiento habían fallecido un total de 50 pacientes (30.5%), tanto la baja MME, como la MME en la escala continua no se asocia

significativamente con la SG, aun así los pacientes con baja DME tuvieron SG más corta que los pacientes con DME normal.

Respecto al tratamiento, describen que 129 pacientes alcanzaron una respuesta completa (79%), además que la incidencia de toxicidad que limita o interrumpe la dosis, la terminación prematura del tratamiento y la dosis de quimioterapia no difieren significativamente entre los pacientes con baja MME y MME normal, los pacientes con baja DME también experimentaron con mayor frecuencia la interrupción prematura de la quimioterapia (12.1% vs 28.9%).

Este estudio muestra que la combinación de la baja MME y baja DME era un factor de riesgo independiente para una SG y una SLP más corta, también planteando que la terminación prematura del tratamiento sea la causa de la disminución de la tasa de RC, lo que resalta la posibilidad de que apuntar a MME/DME puede resultar en una tasa de RC más alta, mejorando así la supervivencia. (57)

Iltar et al. en el 2020 analizó la asociación del bajo índice del músculo psoas (IMP) con la respuesta al tratamiento, SG y SLP, donde la edad del grupo de bajo IMP fue mayor a comparación del grupo con IMP normal, también el grupo de bajo IMP fue mayor para la presencia de síntomas B, menor albúmina sérica, hemoglobina e IMC, mientras que otras variables de interés como el R-IPi, Estado funcional por ECOG, estadio clínico, LDH, sexo y sitio extraganglionar no presentó una diferencia estadística entre los grupos, la mortalidad fue mayor en el grupo de bajo IMP a 1, 3 y 5 años (75.5%,55.9% y 42.9%) en comparación del grupo de IMP normal ($p=0.004$)

En un análisis bivariado se mostró que el IMP como un factor de riesgo (HR: 2.77, IC 95%: 1.34-5.71, $p=0.006$) para la SG, mientras que en el análisis multivariable ajustado por edad, sexo, albúmina, síntomas B, R-IPI, médula ósea infiltrada, y DME sigue siendo un factor de riesgo (2.55, IC 95%: 1.12-5.84, $p=0.026$), por otro lado, el bajo IMP a 1, 3 y 5 años (59.9%, 52.9% y 52.9%) para la SLP no hubo una diferencia significativa entre los grupos ($p=0.053$), por lo tanto, tampoco demostró ser un factor de riesgo en el análisis bivariado y multivariable (HR: 1.83, IC 95%: 0.98-3.45, $p=0.060$; HR: 1.56, IC 95%: 0.75-3.24, $p=0.232$, respectivamente).

Mientras que la RC en el grupo de bajo IMP fue del 49.2% vs 76.4% en el grupo de IMP normal ($p=0.003$), en la regresión logística, se demostró que el bajo IMP mostró ser un factor de riesgo (OR: 7.28, IC 95%: 1.57-33.62, $p=0.011$), al igual que el sexo masculino (OR: 4.17, IC 95%: 1.12-15.49, $p=0.033$), al ajustarlo a las variables de edad, sexo, albúmina, síntomas B, R-IPI, médula ósea afectada y densidad del músculo, se obtuvo que el bajo IMP siguió siendo un factor de riesgo importante (OR: 8.01, IC 95%: 1.53-41.8, $p=0.014$), demostrando que el bajo IMP se asocia con un mal pronóstico en pacientes con LDCBG.

Tabla 6. Evidencia de estudios relacionados al linfoma difuso de células B grandes y músculo esquelético.

Autor, año y Lugar	Metodología	Resultado
Lanic H, et al.* (44) 2013 Francia	Cohorte retrospectiva en 82 pacientes >70 años con diagnóstico de LDCBG, que recibieron tratamiento de primera línea con R-CHOP y/o R-miniCHOP (>80 años), de noviembre 2005 a enero 2011. Asociación de MME en L3 con supervivencia.	<ul style="list-style-type: none"> • 45 pacientes (54.9%) con baja MME con R-IPI de pobre pronóstico en el 82%, estado funcional adverso en 44.4% y el 97.7% presentaban hipoalbuminemia fueron comparados con pacientes MME normal. • La SG a los 2 años es de 46% vs 84% respectivamente (K-M: 0.000207; HR=3.22; IC 95%=1.73-5.98; p=0.0002). • La SLP es de 13 meses vs 32.8 meses respectivamente (K-M: 0.000755; HR=2.66, IC: 1.5-4,7, p=0.0008). • En el análisis multivariable, baja MME fue predictiva para supervivencia (SG: HR=2.07, IC 95%= 1.01-4.26, p=0.04; SLP: HR=2.24, IC 95%= 1.21-4.12, p=0.01). • <i>De 45 pacientes con baja MME solo 27 completaron el tratamiento planeado, por lo que se puede inferir que tuvieron falla terapéutica.</i>
Nakamura N, et al.* (34) 2015 Japón	Cohorte retrospectiva en 207 pacientes de 19 a 86 años con LDCBG, que habían recibido R-CHOP o T-THP-COP, de junio 2004 a mayo 2014. Asociación de la MME en L3 con supervivencia.	<ul style="list-style-type: none"> • 115 pacientes (55.6%) con baja MME, con R-IPI de pobre pronóstico en 47.8%, estado funcional adverso en 20.9% y no presentan datos de albúmina, fueron comparados con pacientes MME normal. • La SG a 3 años fue de 70% vs 85% respectivamente (K-M: p=0.0260). • La SLP a 3 años fue de 63% vs 76% respectivamente (K-M: p=0.0664). • En el análisis multivariable, la baja MME no fue predictiva para SG y SLP (HR=1.68, IC 95%=0.85-0.51, p=0.1379; HR=1.64, IC 95%= 0.89-3.12, p=0.1137 respectivamente). • Realizaron una estratificación por sexo, donde los hombres con baja MME si es un factor de riesgo para SLP (HR=2.55, IC 95%= 1.16-6.09, p=0.0186), pero no para SG (HR=2.34, IC 95%= 0.96-6.66, p=0.0635). • <i>No se observó diferencia estadística con respecto al régimen de tratamiento administrado.</i>
Go S, et al.* (35) 2016	Cohorte retrospectiva en 187 pacientes mayores de 18 años con	<ul style="list-style-type: none"> • 46 pacientes (24.6%) con baja MME, con R-IPI de pobre pronóstico en 56.5%, estado funcional adverso en 37% e hipoalbuminemia en el 58.7% fueron comparados con pacientes MME normal.

Corea	LDCBG tratados con R-CHOP de junio 2003 a febrero 2015. Asociación de MME a nivel pectoral con supervivencia.	<ul style="list-style-type: none"> • SG a 5 años de 37.3% vs 68.1% respectivamente (K-M: $p < 0.001$; HR=2.681, IC 95%= 1.674-4.294, $p < 0.001$). • SLP a 5 años de 35.3% vs 65.8% respectivamente (K-M: $p < 0.001$; HR=2.583, IC 95%=1.643-4.059, $p < 0.001$). • En el análisis multivariable, la baja MME siguió siendo un factor de riesgo para SG (HR=2.112, IC 95%=1.299-3.435, $p=0.003$) y SLP (HR=2.079, IC 95%=1.298-3.312, $p=0.002$). • <i>De los pacientes con baja MME solamente 31 (67.4%) completaron el tratamiento planeado, de los cuales 27 pacientes (58.7%) tuvieron una RC al tratamiento en comparación de los 114 pacientes (80.9%) de MME normal ($p=0.004$).</i>
Chu MP, et al. (36) 2016 Canadá	Cohorte retrospectiva en 224 pacientes de 21 a 88 años con LDCBG con terapia que contiene rituximab, del 2004 al 2009. Asociación de la DME en L3 con supervivencia.	<ul style="list-style-type: none"> • 116 pacientes (51.85%) tuvieron una baja DME, con R-IPI de pobre pronóstico en 66.4%, no reportaron el estado funcional ni albúmina, fueron comparados con pacientes DME alta. • SG a 5 años de 58% vs 86%, respectivamente (K-M: $p < 0.0001$; HR=3.45, IC 95%= 2.96-6.07, $p < 0.0001$). • SLP a 5 años de 60% vs 81%, respectivamente (K-M: $p=0.001$; HR=2.28, IC 95%=1.35-3.83, $p=0.002$). • En el análisis multivariable, la baja DME siguió siendo un factor de riesgo para SG (HR=2.52, IC 95%=1.4-4.54, $p=0.002$), pero no para SLP (HR=1.56, IC 95%= 0.9-2.71, $p=0.11$). • <i>En 76 pacientes (66%) tuvieron una RC al tratamiento en comparación de los 92 (85%) de DME alta ($p=0.0007$).</i>
Rier HN, et al. (57) 2020 Países Bajos	Cohorte retrospectiva en 164 pacientes mayores de 18 años con LDCBG con tratados con R-CHOP entre enero del 2006 a diciembre del 2015. Asociación de MME y DME en L3 con supervivencia.	<ul style="list-style-type: none"> • 80 pacientes (49%) presentaron una baja MME, con IPI de alto riesgo en 38.8%, no reportan el estado funcional, pero el 23.8% presentaron hipoalbuminemia, fueron comparados con pacientes MME normal. (De la cohorte completa, 129 (79%) presentaron RC) • La SG 100 meses vs 94 meses, respectivamente (K-M: $p=0.44$; HR=1.24, IC 95%=0.71-2.17, $p=0.45$). • SLP a 98 meses vs 90 meses, respectivamente (K-M: $p=0.39$).

		<ul style="list-style-type: none"> • En el análisis multivariable mostró que la baja MME no es un factor de riesgo para SG (HR=1.16, IC 95%= 0.66-2.03, p=0.61). • <i>En 63 pacientes (78.8%) con baja MME tuvieron una RC al tratamiento en comparación con los 66 pacientes (78.6%) de MME normal.</i> • A la vez analizaron la DME y la combinación con la MME, donde este último es un factor de riesgo para la SG (HR=2.16, IC 95%=1.14-4.08, p=0.02).
<p>Iltar U, et al. (58) 2020 Turquía</p>	<p>Cohorte retrospectiva en 120 pacientes mayores de 18 años con LDCBG tratados con R-CHOP, entre marzo del 2013 y diciembre del 2019.</p> <p>Asociación del IMP en L3 con respuesta al tratamiento y supervivencia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En 65 pacientes (54.2%) presentaron un bajo IMP, con un R-IPI de pobre pronóstico en 40.8%, estado funcional adverso en 30.9% e hipoalbuminemia en 28.3%, fueron comparados con pacientes con IMP normal. • SG a 3 años de 55.9% vs 78.3% y a 5 años de 42.8% vs 66.5% respectivamente (K-M: p=0.004; HR=2.77, IC 95%=1.344-5.711, p=0.006). • SLP a 3 años de 52.9% vs 66.2%, respectivamente (K-M: p=0.053; HR=1.834, IC 95%=0.975-3.453, p=0.060). • En el análisis multivariable, el bajo IMP siguió siendo un factor de riesgo para SG (HR=2.554, IC 95%=1.117-5.838, p=0.026), pero no para SLP (HR=1.560, IC 95%=0.752-3.236, p=0.232). • <i>En 32 pacientes (49.2%) con bajo IMP tuvieron una RC al tratamiento en comparación con los 42 pacientes (76.4%) con IMP normal (p=0.003).</i> • <i>Realizaron un análisis bivariado, se vio que el bajo IMP es un factor de riesgo para la respuesta al tratamiento (OR=7.275, IC 95%=1.574-33.617, p=0.011) y se mantuvo en el multivariable (OR=8.0005, IC 95%=1.533-41.8, p=0.014), mostrando que es un factor de riesgo independiente de la edad, sexo, R-IPI y DME.</i>

SG: Supervivencia global, SL: Supervivencia libre de progresión, R-IPI: Índice de pronóstico internacional revisado, RC: Respuesta completa, IPI: Índice de pronóstico internacional, DME: Densidad del músculo esquelético, IMP: Índice del músculo psoas, K-M: Kaplan-Meier

*Hacen mención en su título de la medición de sarcopenia, pero conforme a lo establecido en Sarcopenia: una revisión del consenso europeo de la definición y diagnóstico (45), no cumplen con estos criterios actualizados de esto, debido a que en su metodología y resultados solamente se evaluó la masa muscular esquelética.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer es un importante problema de salud pública a nivel mundial, independiente de su localización y tipo, la OMS estima que el cáncer es la tercera causa principal de muerte en América Latina. El LDCBG es uno de los tipos de linfoma más frecuentes y agresivos en el adulto, afectando a cualquier estatus social. Suele ser un linfoma de rápido crecimiento, no obstante, si es detectado en etapas tempranas, tienen mayores posibilidades de tener una SG y SLR más altas con el tratamiento estándar R-CHOP. Sin embargo, en diversos estudios, los pacientes bajo este esquema de tratamiento con un IME bajo, obtenido a través de TC, tienen mayor la mortalidad, menor supervivencia y libre de recaída y posiblemente menor tasa de respuesta al tratamiento.

La literatura disponible a la fecha sobre la relación entre la masa muscular y la respuesta al tratamiento es limitada y el IME no se evalúa como un objetivo primario, es decir, el tamaño de muestra o el poder estadístico no se calcularon para esta variable, además de que no se presenta un análisis multivariable donde se ajuste por otras variables pronósticas confusoras.

De comprobarse que la MME, evaluada a través del IME por TC, se asocia con la respuesta al tratamiento inmunoterapéutico del LDCBG, sería de utilidad a corto plazo para identificar a los sujetos con mayor riesgo presentar una tasa de respuesta al tratamiento más baja y, por lo tanto, un tratamiento subóptimo y una menor

sobrevida libre de recaída. Así como, a largo plazo, para que se identifique a la MME como un factor pronóstico modificable que podría ser de gran interés en la perspectiva de la salud pública para proponer intervenciones de mejoría tanto para los pacientes como para menores costos en el sistema de salud.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el riesgo de tener una falla terapéutica al tratamiento de inmunoterapia por la baja masa muscular esquelética evaluada por TC en pacientes con Linfoma Difuso de Células B Grandes en comparación con los pacientes que tienen masa muscular esquelética normal?

5. HIPÓTESIS

Los pacientes con LDCBG y baja masa muscular esquelética evaluada por TC tienen mayor riesgo de presentar una falla terapéutica al tratamiento de inmunoterapia en comparación con pacientes con LDCBG con masa muscular esquelética normal.

6. OBJETIVOS

6.1 Principal

- Conocer la asociación de la masa muscular esquelética y la respuesta al tratamiento en pacientes con LDCBG.

6.2 Específicos

- Determinar la proporción de baja masa muscular esquelética.
- Estimar la tasa de respuesta completa al tratamiento de primera línea.
- Determinar la asociación entre la masa muscular esquelética y la supervivencia libre de recaída en pacientes con LDCBG.
- Determinar la asociación entre la masa muscular esquelética y la supervivencia global en pacientes con LDCBG.

7. METODOLOGÍA

7.1 Diseño

- Estudio de cohorte retrospectiva.

7.2 Población

- Pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con diagnóstico confirmado de LDCBG.

7.3 Reclutamiento

De la clínica de linfomas del INCMNSZ se detectaron a los pacientes que tenían diagnóstico de LDCBG, para la obtención de expedientes y TC, revisando que cumplieran con los criterios de selección.

7.4 Criterios de inclusión

- Pacientes \geq a 18 años de edad.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico de LDCBG de novo de acuerdo con los criterios de la OMS.
- Durante el periodo del 2016 al 2020.
- Que recibieran tratamiento en el INCMNSZ.
- Tratamiento de inmunoterapia de primera línea de R-CHOP o regímenes similares.

7.5 Criterios de exclusión

- Pacientes con infección positiva del VIH adquirida.
- Hipogonadismo masculino.
- Deficiencia de la hormona de crecimiento.
- Otros tipos de cáncer activos o con un periodo menor de 1 año de recuperación.

7.6 Criterios de eliminación

- Expediente clínico y de imagen incompletos.
- TC no evaluable (infiltración total a nivel de la vértebra L3, tornillos o placa metálica).
- No evaluación de la respuesta al tratamiento intermedia o final.

7.7 Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra se calculó a partir de la fórmula para el modelo de regresión de riesgos proporcionales, (59) aceptando una probabilidad de 0.05 para la comisión de un error tipo I y esperando una probabilidad de 0.8 para demostrar una verdadera diferencia. Considerando los datos de Iltar U et al. 2020 (58) (OR: 7.28, IC 95%: 1.57-33.62, p=0.011).

$$(z_{\beta} + z_{1-\alpha})^2 / (P_A P_B \log_e^2 \Delta).$$

Donde:

P_A : Proporción de expuestos

P_B : Proporción de no expuestos

Δ : Valor del Hazard Ratio

$$\frac{(1.96 + 0.842)^2}{(0.492)(1 - 0.492)(\log(7.8))^2}$$

n= 40 por el 20% del factor pérdida = 49 desenlaces

7.8 Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico, por conveniencia.

7.9 Procedimiento

1. De la clínica de linfomas se identificaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de LDCBG para la aplicación de criterios de selección.
2. Se obtuvieron estudios de imagen (TC) de estadiaje para su análisis, con la supervisión de un médico adscrito al Departamento de Radiología e Imagen, quién también realizó la estandarización de los observadores.

La técnica del estudio consistió en el paciente en decúbito supino con los brazos extendidos por detrás de la cabeza, el tomógrafo (Philips, GE o Siemens) de 64 cortes se ha ajustado a los parámetros mA que son modulados según la información del topograma inicial y kV variado entre 120-140, se realizó el protocolo de adquisición que consta de un escaneo helicoidal con un Pitch > 0.9, una velocidad de rotación del tubo de 0.5 segundos y coligación de corte de 1.5 mm, no se emplearon protocolos de baja dosis, posteriormente se reconstruyeron los cortes a 3 mm de grosor sin espaciado y en formato axial, siendo almacenadas en el sistema PACS (Carestream Vue Pacs versión 12.0.0.8902).

A través de la herramienta MPR se compensó, de existir, el mal posicionamiento del paciente en un corte axial, tomando de guía la vértebra L3 (donde ambos pedículos sean visibles), una vez corregido el posicionamiento del paciente, en el visor de imágenes RadiAnt DICOM y un ROI de trazo libre se delimitó manualmente el contorno de todos los músculos [psoas, paraespinales, cuadrado lumbar, y músculos abdominales (transverso abdominal, oblicuos internos/externos y recto

abdominal)], teniendo precaución de no incluir las hendiduras externas que contenían grasa, dando como resultado el área muscular total (AMT), que posteriormente se ajustó por la estatura del paciente, para obtener el índice muscular esquelético (IME). (34,45,60)

3. A la vez se llenó la base de datos con todas las variables clínicas (con ayuda de un médico adscrito al departamento de hematología) y las variables antropométricas como estatura, peso, IMC. (supervisadas por una nutrióloga adscrita al Servicio de Nutriología Clínica).

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización del estudio fue evaluada por el Comité de Ética y de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con la clave HEM-3724-21-23-1 (Anexo 1).

De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, este estudio se trata de una investigación sin riesgo. En la investigación se respetaron los principios éticos de la declaración de Helsinki del 2013, a la vez los datos recabados por el expediente, así como de la tomografía computarizada, se mantienen confidenciales conforme a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

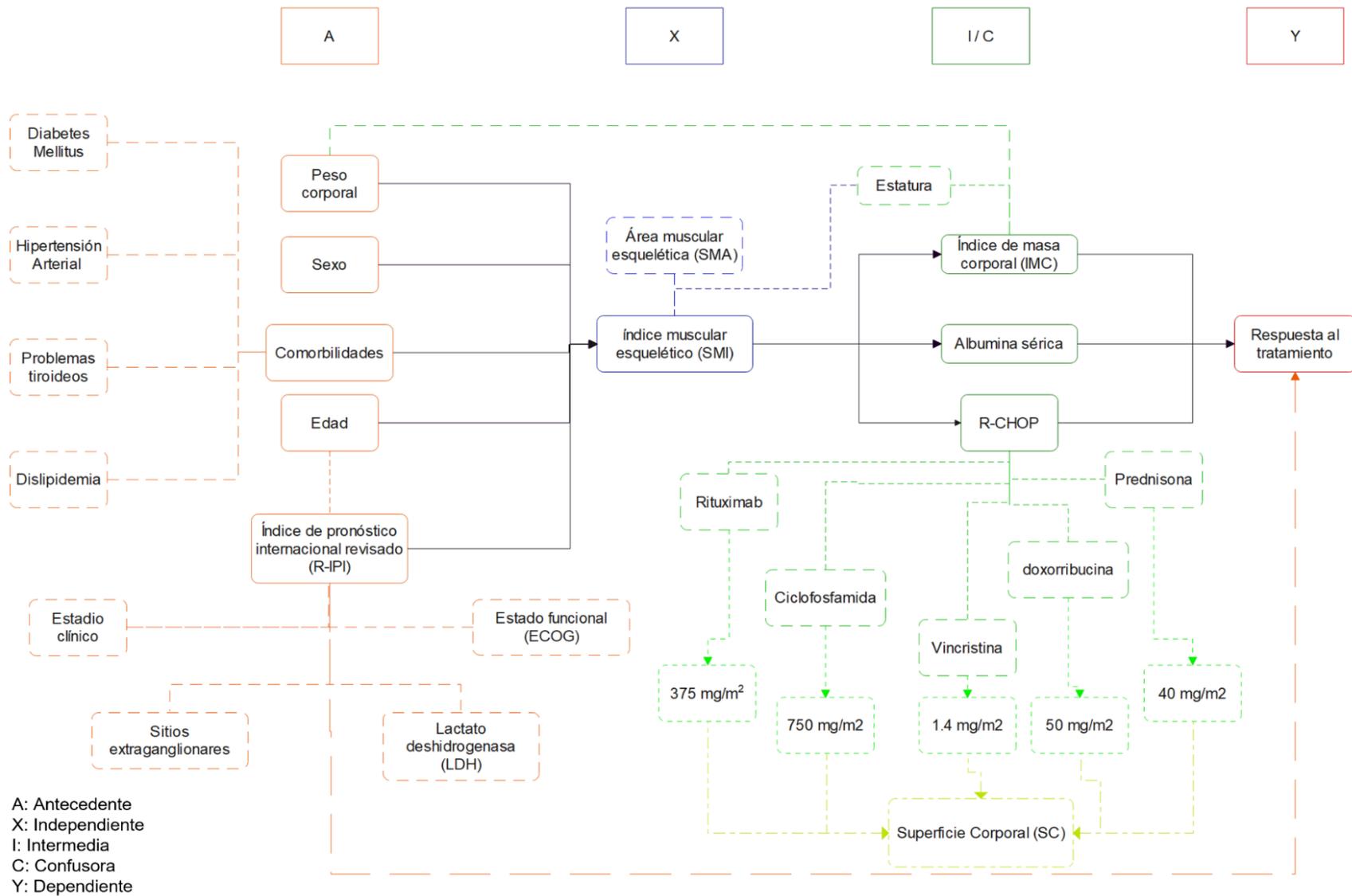


Figura 8. Marco conceptual del protocolo realizado de masa muscular esquelética y respuesta al tratamiento.

9. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de análisis	Categorías	Tipo de variable
Antecedentes	Sexo	Totalidad de las características de la estructura reproductiva, funciones, fenotipo y genotipo que diferencian entre hombre y mujer. (término MeSH)	Por expediente.	N/A	Mujer Hombre	Cualitativa nominal dicotómica
	Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta un momento concreto. (término MeSH)	Por expediente. Años cumplidos al momento del diagnóstico.	Años	N/A	Cuantitativa continua de razón
	Peso corporal	Masa o cantidad de pesadez de un individuo, expresada en kilogramos. (término MeSH)	Por expediente. Peso medido al diagnóstico.	Kilogramos	N/A	Cuantitativa continua de razón
	Estadio clínico	Extensión del cáncer en el cuerpo. (término NIH)	Por expediente radiológico. Basados en la clasificación de Lugano.	N/A	1-2: Temprano 3-4: Avanzado	Cualitativa nominal dicotómica
	Índice de pronóstico internacional Revisado	Agrupar una serie de factores pronósticos que permiten predecir la probable evolución clínica de los LDCBG. Revisado dado la introducción del	Por expediente clínico. Determinado por los factores: Edad	N/A	0: Muy buen pronóstico 1-2: Buen pronóstico 3-4-5: Pobre pronóstico	Cualitativa ordinal

		rituximab. (Tilly, H. et al., 2015)	ECOG LDH Sitios extra ganglionares Estadio clínico			
	Estado funcional	Medición de la forma en que el paciente puede llevar a cabo las tareas habituales y las actividades diarias. (término NIH)	Por expediente clínico. Determinado por los criterios del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	N/A	ECOG 0-1: Favorable ECOG 2-3-4: Adverso	Cualitativa nominal dicotómica
	Deshidrogenasa láctica	Pertenece a un grupo de enzimas que participan en la producción de energía en las células y se encuentran en la sangre y otros tejidos del cuerpo. (término NIH)	Determinado por expediente de laboratorio	Unidades por litro	Normal (<271 uL) Elevada (≥271 uL)	Cualitativa nominal dicotómica
	Sitios extra ganglionares	Se refiere a un área u órgano que está fuera de los ganglios linfáticos. (término NIH)	Por expediente radiológico.	Cantidad de órganos afectados	≤1 sitio >1 sitio	Cualitativa nominal dicotómica
Dependiente	Respuesta al tratamiento	Mejoría relacionada con el tratamiento, permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. (término NIH)	Por expediente radiológico. Determinada por PET-TC	N/A	Respuesta completa Falla terapéutica (Respuesta parcial / Enfermedad estable / Progresión)	Cualitativa nominal dicotómica
	Mortalidad	Todas las muertes notificadas en una población determinada. (término MeSH)	Por expediente clínico	N/A	Vivo Muerto	Cualitativa nominal dicotómica

	Recaída	Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de un período de mejoría o remisión. (término MeSH / NIH)	Por expediente clínico	N/A	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Independiente	Baja masa muscular	Marcador de la relación del subtipo de músculo estriado, unido por tendones al esqueleto. Los músculos esqueléticos están inervados y su movimiento puede controlarse conscientemente y la estatura. (término MeSH, RAE, Rier HN, et al. 2020)	Determinado por el índice que se obtiene de la división del área muscular total entre la estatura del paciente. El área muscular total esquelética es obtenida de las TC a través de un programa DICOM, donde se van limitando el perímetro de los músculos involucrados a nivel de vértebra L3	cm ² /m ²	Normal: Hombre: ≥47.1 cm ² /m ² Mujer: ≥34.4 cm ² /m ² Baja: Hombre: <47.1 cm ² /m ² Mujer: <34.4 cm ² /m ²	Cualitativa nominal dicotómica
Confusoras	Esquema de tratamiento	Plan detallado con información sobre la enfermedad del paciente, el objetivo del tratamiento, las opciones de tratamiento de la enfermedad y los posibles efectos secundarios, así como la duración esperada del tratamiento. Un plan de tratamiento también puede incluir información sobre	Por expediente	N/A	R-CHOP R-CHOP Like (R-CEOP / R-COP / R-miniCHOP)	Cualitativa nominal dicotómica

		cuánto es posible que cueste el tratamiento y sobre la atención regular de seguimiento después de que el tratamiento termine (término NIH)				
	Estado nutricional	Estado de salud de una persona en relación con los nutrientes de su régimen de alimentación. (término NIH)	Determinada por la división de los kilogramos entre la estatura al cuadrado (Índice de masa corporal) La estatura será recabada del expediente clínico al momento del diagnóstico.	N/A	Bajo peso: <18.5 kg/m ² Peso normal: 18.5-24.9 kg/m ² Sobrepeso: ≥25 kg/m ² Obesidad: ≥30 kg/m ²	Cualitativa ordinal
	Albúmina sérica	Proteína importante en la sangre. (término MeSH)	Por expediente de laboratorio.	g/dL	Baja (<3.4 g/dL) Normal (3.4 a 5.4 g/dL) Elevada (>5.4 g/dL)	Cualitativa ordinal

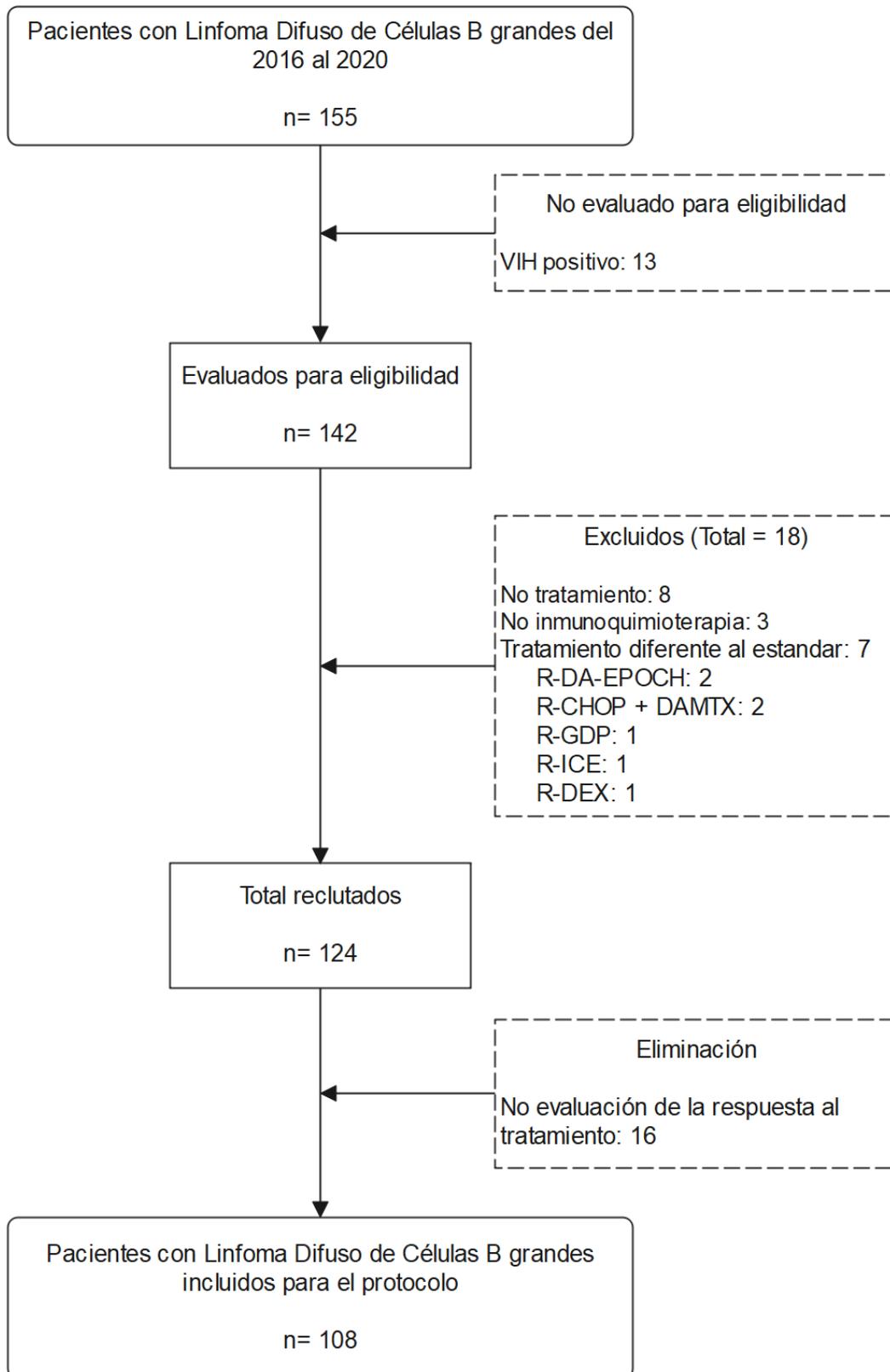
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se capturaron en una hoja de cálculo Excel (versión 365) y se analizaron en los programas estadísticos SPSS (versión 26) y Jamovi (versión 2.2.5). Los datos descriptivos se reportaron como media y desviación estándar o mediana y percentiles (25-75) según la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad en las variables cuantitativas continuas. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes.

Se compararon los grupos en dos formas: baja masa muscular esquelética y masa muscular esquelética normal mediante TC, posteriormente se compararon los grupos con respuesta completa al tratamiento y sin respuesta completa al tratamiento mediante t-Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney de acuerdo con su distribución y para las variables categóricas χ^2 de Pearson o Fisher.

Se estimó la probabilidad del evento respuesta completa al tratamiento, así como de supervivencia individual a lo largo del tiempo de seguimiento, se realizaron análisis de supervivencia con el método Kaplan-Meier, para la comparación de las curvas de supervivencia se utilizaron la prueba de Log-rank o la prueba Wilcoxon Generalizada, así mismo, para valorar la respuesta completa al tratamiento independientemente de distintas variables confusoras se crearon modelos de regresión de Cox. Incluyendo las variables al modelo de multivariable aquellas que presentaron una $p < 0.20$ en el análisis bivariado. Se consideraron valores estadísticamente significativos con una $p < 0.05$.

11. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE PACIENTES



12. RESULTADOS

12.1 *Descriptivos*

Un total de 108 pacientes fueron incluidos, de los cuales la mayoría eran mujeres (55.6%), estado funcional favorable (65.7%), DHL normal (68.5%), con ≥ 1 sitio extraganglionar (61.1%), estadio clínico mayormente adverso (62%), edad media de 61.9 ± 13.2 años y un R-IPI de pobre pronóstico (48.1%), seguido del buen pronóstico (39.8%) y finalmente los que tenían un muy buen pronóstico solamente eran el 12%.

De ello, en 80 pacientes (74.1%) tuvieron una respuesta completa al tratamiento de inmunoterapia de primera línea y 42 (38.9%) al momento del diagnóstico presentaron baja masa muscular esquelética.

La masa muscular esquelética fue evaluada en diversos grupos musculares (psoas, paraespinales, cuadrado lumbar y abdominales), (figura 9) donde podemos observar que las mujeres en general tienen menor cantidad de musculo que los hombres, teniendo una principal diferencia en el músculo abdominal (21.5 cm^2), y teniendo un comportamiento bimodal en los músculos paraespinales en ambos sexos.

El promedio del área muscular total esquelética en mujeres fue de $89.4 \pm 22.4 \text{ cm}^2$ y en hombres el promedio fue de $136 \pm 33.1 \text{ cm}^2$. Mientras que el promedio del índice muscular esquelético en las mujeres fue de $38.3 \pm 8.93 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ percibiendo que tienen

una masa muscular esquelética normal, de acuerdo con el punto de corte de Nakamura et al. mientras que los hombres tuvieron una media de $47.1 \pm 11.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, indicando que tuvieron una baja masa muscular esquelética, por el punto de corte. (Figura 10)

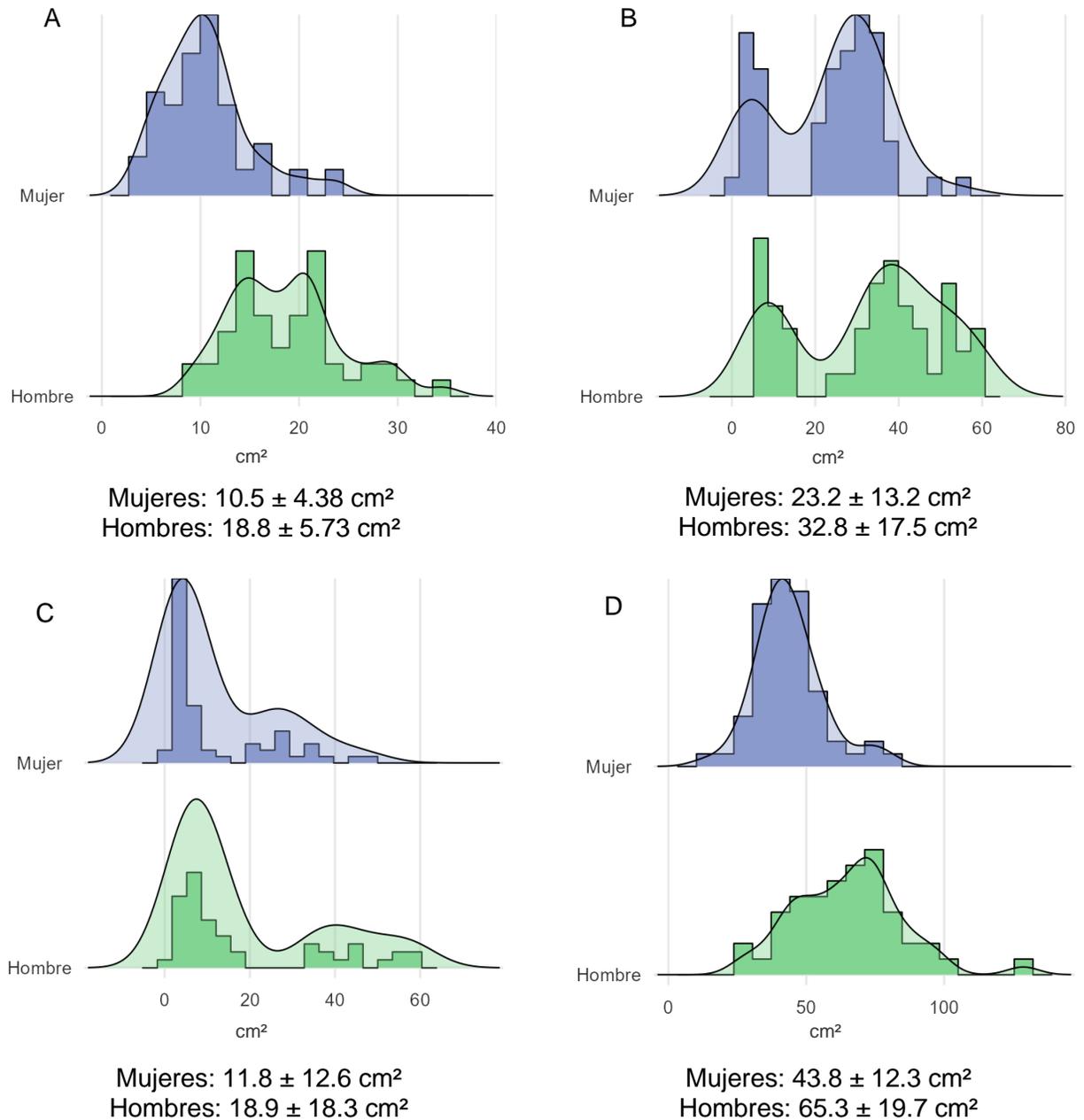


Figura 9. Descripción del área muscular esquelética a nivel de la vértebra L3 medidos por TC clasificados por sexo, A) psoas, B) paraespinales, C) cuadrados lumbares, D) abdominales.

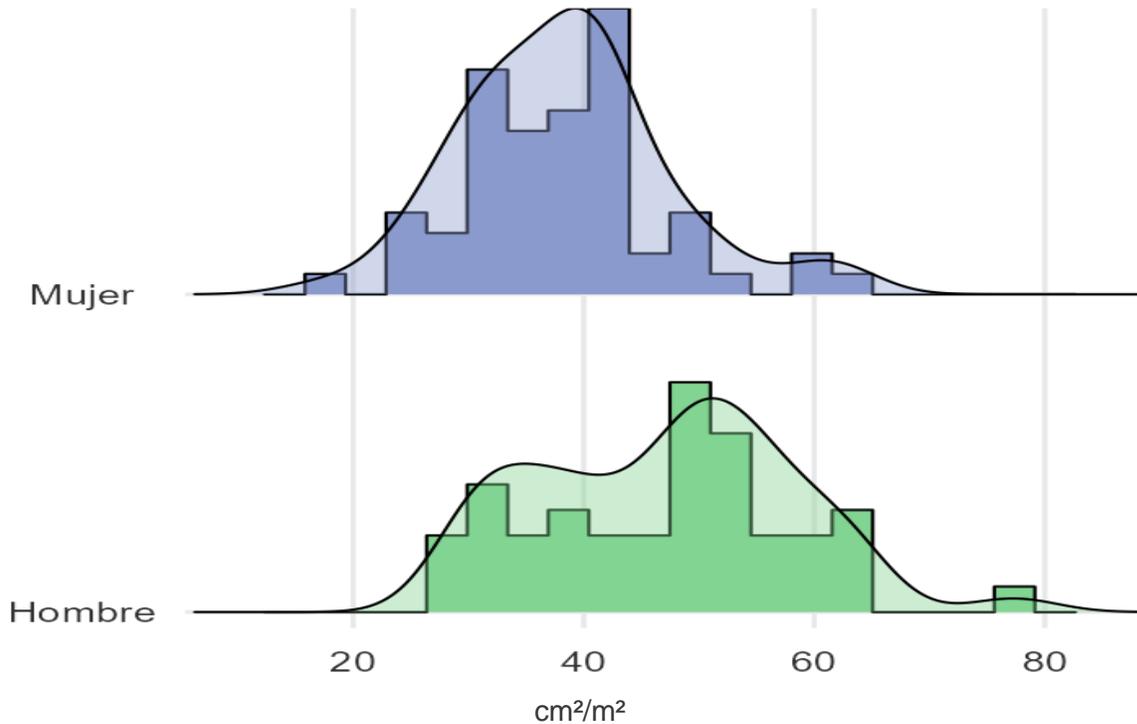


Figura 10. Descripción del índice muscular esquelético clasificados por sexo.

Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico, de acuerdo con baja masa muscular esquelética o normal, se muestran en la tabla 7 y podemos observar que los pacientes con baja masa muscular esquelética tuvieron menores casos de prediabetes, peso al diagnóstico, mayor porcentaje de pacientes con normo peso, y obviamente menor cantidad en el psoas, paraespinales, cuadrado lumbares y músculos abdominales, con diferencias estadísticamente significativas, mientras que la respuesta al tratamiento tiene una tendencia a la significancia estadística.

Tabla 7. Características sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes basados en su *masa muscular esquelética (Exposición)*.

Variables	Masa muscular esquelética normal n= 66	Baja masa muscular esquelética n= 42	p
Sexo n (%)			
Mujer	39 (59.1)	21 (50)	0.354
Hombre	27 (40.9)	21 (50)	
Edad al diagnóstico (años)	61.3 ± 12.5	62.9 ± 14.2	0.543
Estadio clínico n (%)			
Temprano (1-2)	27 (40.9)	14 (33.3)	0.429
Avanzado (3-4)	39 (59.1)	28 (66.7)	
Estado funcional n (%)			
Favorable (0-1)	46 (69.7)	25 (59.5)	0.277
Adverso (2-4)	20 (30.3)	17 (40.5)	
Sitios extraganglionares >1 sitios n (%)	23 (34.8)	19 (45.2)	0.280
DHL n (%)	28 (42.4)	18 (42.9)	0.965
R-IPi n (%)			0.168
Muy buen pronóstico (0)	9 (13.6)	4 (9.5)	
Buen pronóstico (1-2)	30 (45.5)	13 (31)	
Pobre pronóstico (3-5)	27 (40.9)	25 (59.5)	
Histología n (%)			0.215
Centrogerminal	27 (40.9)	10 (23.8)	
No centrogerminal	17 (25.8)	13 (31)	
Indeterminado	18 (27.3)	13 (31)	
No determinado	4 (6.1)	6 (14.3)	
Esquema de tratamiento n (%)			0.104
R-CHOP	62 (93.9)	35 (83.3)	
R-CHOP Like	4 (6.1)	7 (16.7)	
Respuesta al tratamiento n (%)			0.064
Completa	53 (80.3)	27 (64.3)	
Falla terapéutica	13 (19.7)	15 (35.7)	
Hipoalbuminemia n (%)	19 (28.8)	15 (35.7)	0.450
Comorbilidades n (%)			
Prediabetes	12 (18.2)	1 (2.4)	0.014
Diabetes mellitus	10 (15.2)	8 (19)	0.596
Hipertensión arterial	25 (37.9)	12 (28.6)	0.320
Patologías tiroideas	8 (12.1)	4 (9.5)	0.762
Dislipidemia	9 (13.6)	1 (2.4)	0.085
Peso al diagnóstico (kg)	69.1 ± 15.9	59.5 ± 13.7	0.002
Estado de nutrición n (%)			< 0.001
Bajo peso	1 (1.5)	6 (14.3)	
Normo peso	14 (21.2)	27 (64.3)	
Sobrepeso	39 (59.1)	8 (19)	
Obesidad	12 (18.2)	1 (2.4)	
Medición por músculo			
Psoas (cm ²)	15.1 (10.7-20.8)	10.3 (7.91-14.4)	<0.001
Paraespinales (cm ²)	33.1 (15.6-40.8)	25.7 (7.34-31.4)	0.001
Cuadrados lumbares (cm ²)	7.77 (4.51-19.9)	5.98 (3.3-25.5)	0.118
Abdominales (cm ²)	58.6 (45-74.5)	39.5 (34.3-47.2)	<0.001
Recaída n (%)	6 (9.1)	2 (4.8)	0.479
Mortalidad n (%)	10 (15.2)	10 (23.8)	0.259

Los datos se presentan como mediana (p15-p75) utilizando U de Mann-Whitney, media ± desviación estándar utilizando t de Student independiente y como n (%) utilizando chi2 o exacta de Fisher. DHL: deshidrogenasa láctica, R-IPi: índice internacional pronóstico revisado.

Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico, de acuerdo con el desenlace (respuesta al tratamiento) se muestran en la tabla 8 y podemos observar que los pacientes con falla terapéutica al tratamiento tuvieron un estadio clínico avanzado, un estado funcional adverso, una DHL elevada, así como mayor hipoalbuminemia, mayor porcentaje de normo peso, con diferencias estadísticamente significativas, también demuestra que los pacientes con mayor falla terapéutica tienen mayor mortalidad (55.6% vs 6.2%, $p = <0.001$).

Los pacientes que tuvieron un cumplimiento de fechas de tratamiento (con una apertura de 8 días por disponibilidad de agenda, espacio en radio-oncología para la administración, etc.) en 60 pacientes (55.6%), mientras que 40 pacientes (44.4%) tuvieron un retraso por diversas causas en alguno de los 6 ciclos de inmunoterapia, donde lo más seguro se debió a alguna complicación, dado que el 55.6% presentó alguna y finalmente 8 sujetos (7.4%) no terminaron los 6 ciclos de inmunoterapia.

12.2 Respuesta al tratamiento

En la curva de Kaplan-Meier, la mediana de presentar falla terapéutica al tratamiento en los pacientes con baja MME y MME normal (Figura 11) no presentó diferencia estadísticamente significativa (prueba de log rank, $p=0.079$), debido a que los pacientes con baja MME su mediana fue a los 7.3 (4.9 – 9.7) meses, en comparación de los pacientes con MME normal que no tuvieron una mediana de falla terapéutica.

Tabla 8. Características sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes basados en su *respuesta al tratamiento (Desenlace)*.

Variables	Respuesta completa n= 80	Falla terapéutica n= 28	p
Sexo n (%)			0.806
Mujer	45 (56.3)	15 (53.6)	
Hombre	35 (43.8)	13 (46.4)	
Edad al diagnóstico (años)	62.4 ± 13.4	60.6 ± 12.6	0.547
Estadio clínico n (%)			0.011
Temprano (1-2)	36 (45)	5 (17.9)	
Avanzado (3-4)	44 (55)	23 (82.5)	
Estado funcional n (%)			0.003
Favorable (0-1)	59 (73.8)	12 (42.9)	
Adverso (2-4)	21 (26.3)	16 (57.1)	
Sitios extraganglionares > 1 sitios n (%)	28 (35)	14 (50)	0.161
DHL elevada n (%)	29 (36.3)	17 (60.7)	0.024
R-IPi n (%)			0.095
Muy buen pronóstico (0)	12 (15)	1 (3.6)	
Buen pronóstico (1-2)	34 (42.5)	9 (32.1)	
Pobre pronóstico (3-5)	34 (42.5)	18 (64.3)	
Histología n (%)			0.839
Centrogerminal	29 (36.3)	8 (28.6)	
No centrogerminal	21 (26.3)	9 (32.1)	
Indeterminado	22 (27.5)	9 (32.1)	
No determinado	8 (10)	2 (7.1)	
Esquema de tratamiento n (%)			0.471
R-CHOP	73 (91.3)	24 (85.7)	
R-CHOP Like	7 (8.8)	4 (14.3)	
Hipoalbuminemia n (%)	21 (26.3)	13 (46.4)	0.048
Comorbilidades n (%)			
Prediabetes	12 (15)	1 (3.6)	0.177
Diabetes mellitus	14 (17.5)	4 (14.3)	0.778
Hipertensión arterial	24 (30)	13 (46.4)	0.115
Patologías tiroideas	11 (13.8)	1 (3.6)	0.180
Dislipidemia	9 (11.3)	1 (3.6)	0.448
Peso al diagnóstico (kg)	66.3 ± 16	63 ± 14.8	0.345
Estado de nutrición n (%)			0.001
Bajo peso	6 (7.5)	1 (3.6)	
Normo peso	22 (27.5)	19 (67.9)	
Sobrepeso	42 (52.5)	5 (17.9)	
Obesidad	10 (12.5)	3 (10.7)	
Medición por músculo			
Psoas (cm ²)	12.8 (9.78-18.8)	12.2 (9.29-18.3)	0.936
Paraespinales (cm ²)	30.7 (12-6-36.3)	27.3 (8.28-38)	0.594
Cuadrados lumbares (cm ²)	6.69 (3.98-23)	7.44 (4-25.6)	0.736
Abdominales (cm ²)	48 (38.7-71)	48.1 (41.1-60.5)	0.850
Masa muscular esquelética n (%)			0.064
Normal	53 (66.3)	13 (46.4)	
Baja	27 (33.8)	15 (53.6)	
Mortalidad n (%)	4 (5)	16 (57.1)	< 0.001

Los datos presentados como mediana (p15-p75) utilizando U de Mann-Whitney, media ± desviación estándar utilizando t de Student independiente y como n (%) utilizando chi2 o exacta de Fisher. DHL: Deshidrogenasa láctica, R-IPi: Índice internacional pronóstico revisado.

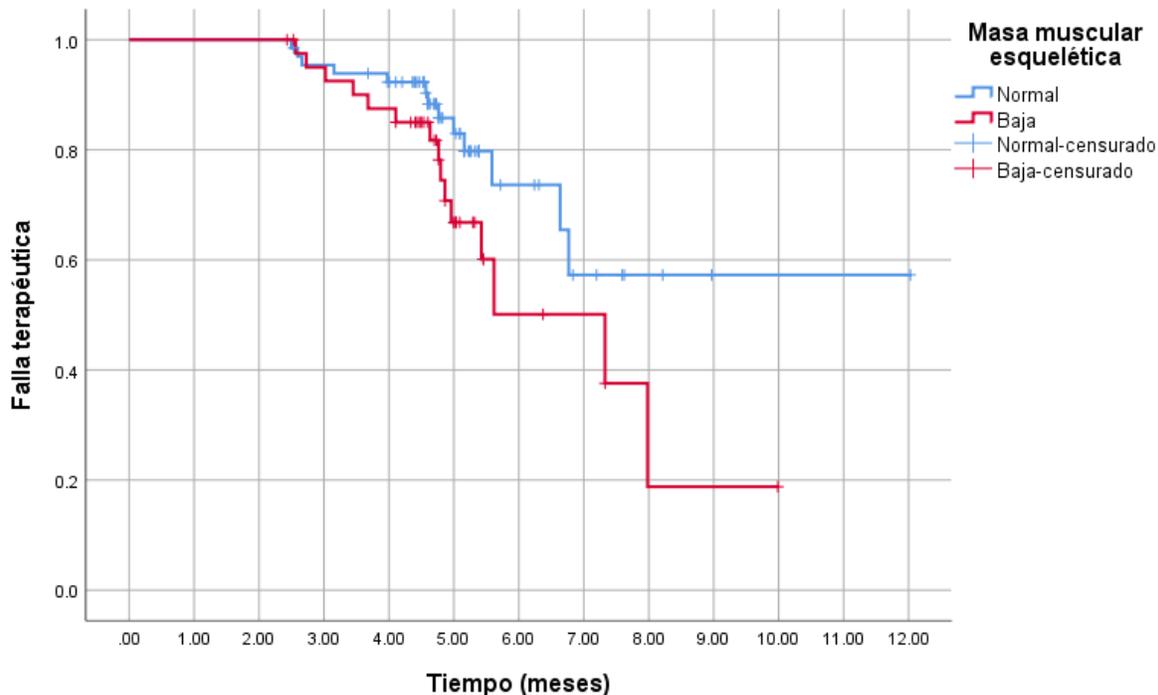


Figura 11. Curva de Kaplan-Meier para falla terapéutica a tratamiento de acuerdo con la masa muscular esquelética.

Al realizar un análisis bivariado por medio de Regresión de Cox (Tabla 9), con una mediana de seguimiento de 4.8 (IC 95% 4.4 – 5.4) meses, se obtuvo que el estadio clínico avanzado, el estado funcional adverso, y la interacción de la presencia de hipertensión arterial (HTA) con baja masa muscular esquelética son factores de riesgo para generar una falla terapéutica al tratamiento.

En un primer modelo para ajustar la baja MME por los confusores marcados en el DAG (Anexo 4), como lo son la hipoalbuminemia, el R-IPI, el sexo y el esquema de tratamiento, podemos observar que la baja masa muscular esquelética no resultó como factor pronóstico para alcanzar la respuesta completa al tratamiento, en un

segundo modelo en lugar de ajustar por el R-IPI, se introdujeron cada una de las variables que lo conforma (edad, estadio clínico, estado funcional, DHL, sitios extraganglionares), teniendo el mismo resultado, donde la masa muscular no parece ser un factor de riesgo.

En esta misma tabla se ajustaron modelos por las interacciones de patologías comunes en nuestra población, mostrando en un tercer modelo que la presencia de diabetes mellitus y baja masa muscular esquelética no demuestra ser un factor de riesgo; sin embargo, en nuestro cuarto modelo donde podemos observar que la interacción de la baja masa muscular esquelética con la presencia de HTA si es un factor de riesgo (HR: 2.9, IC 95%: 1.1 – 7.3, $p= 0.028$) independientemente del R-IPI, hipoalbuminemia, sexo y esquema de tratamiento.

Esta interacción de la presencia o ausencia de hipertensión arterial con la masa muscular esquelética podemos observarla en la curva de Kaplan Meier (Figura 12), donde se encontró diferencia estadísticamente significativa en los grupos (prueba de Wilcoxon generalizada, $p=0.012$). Los pacientes que tenían baja MME y la presencia o ausencia de hipertensión arterial, la mediana a presentar falla terapéutica en los pacientes con baja MME e hipertensión arterial fue de 4.8 (IC 95% 3.9 – 5.6) meses, mientras que aquellos con baja MME y sin hipertensión arterial fue de 7.3 (IC 95% 5.1 – 9.6) meses. Por otra parte, no se obtuvo el valor de la mediana a presentar falla terapéutica en los pacientes con MME normal que presentaban o no hipertensión arterial.

Tabla 9. Estimación de la falla terapéutica de los pacientes con LDCBG a partir de un modelo de Cox.

VARIABLES	BIVARIABLE		MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3		MODELO 4	
	HR (IC 95%)	p								
<i>Baja masa muscular esquelética</i>	1.9 (0.9-4.1)	0.084	1.6 (0.7-3.5)	0.254	1.6 (0.7-3.5)	0.259				
Hipoalbuminemia R-IPI	1.4 (0.7-2.9)	0.401	1.2 (0.5-2.8)	0.700	0.7 (0.3-1.9)	0.514	1.2 (0.5-2.7)	0.710	1.2 (0.5-2.7)	0.757
Buen pronóstico (1-2)	2.4 (0.3-19)	0.408	2.5 (0.3-20.1)	0.393			2.6 (0.3-10.9)	0.372	2.8 (0.3-22.3)	0.341
Pobre pronóstico (3-5)	4.0 (0.5-30.4)	0.175	3.8 (0.5-30.9)	0.215			4.3 (0.5-34.5)	0.175	3.9 (0.5-31.5)	0.201
Hombre	1.4 (0.6-2.8)	0.433	1.7 (0.8-3.8)	0.204	1.9 (0.8-4.4)	0.149	1.8 (0.8-4.0)	0.161	1.7 (0.8-3.8)	0.178
Edad	0.99 (0.9-1.0)	0.769			0.9 (0.9-1.03)	0.956				
Estadio clínico avanzado	2.7 (1.03-7.2)	0.043			1.7 (0.5-5.3)	0.363				
Estado funcional adverso	2.5 (1.2-5.3)	0.018			2.4(0.9-6.1)	0.079				
Deshidrogenasa láctica elevada	1.8 (0.9-3.9)	0.120			1.6 (0.7-3.7)	0.282				
>1 sitio extraganglionar	1.7 (0.8-3.5)	0.177			1.2 (0.5-2.9)	0.735				
Esquema R-CHOP Like	1.3 (0.5-3.8)	0.633	1.1 (0.3-3.3)	0.935	0.9 (0.2-3.9)	0.973	1.3 (0.4-3.9)	0.674	1.0 (0.3-3.2)	0.998
Diabetes mellitus Baja MME	1.5 (0.5-4.9)	0.510					1.4 (0.4-5.1)	0.572		
Hipertensión arterial Baja MME	3.3 (1.4-7.9)	0.008							2.9 (1.1-7.3)	0.028
Patologías tiroideas Baja MME	0.5 (0.1-3.9)	0.534								

HR: Hazard Ratio; IC 95%: intervalos de confianza al 95%; R-IPI: Índice de pronóstico internacional revisado; MME: Masa muscular esquelética; Modelo 1: masa muscular esquelética ajustada por albúmina, R-IPI, sexo y esquema de tratamiento de inmunoterapia; Modelo 2: masa muscular esquelética ajustada por albúmina, sexo, esquema de tratamiento, edad, estado funcional, lactato deshidrogenasa, sitios extraganglionares y estadio clínico; Modelo 3: presencia de Diabetes Mellitus con baja masa muscular esquelética ajustada por albúmina, R-IPI, sexo y esquema de tratamiento; Modelo 4: presencia de Hipertensión arterial con baja masa muscular esquelética ajustada por albúmina, R-IPI, sexo y esquema de tratamiento.

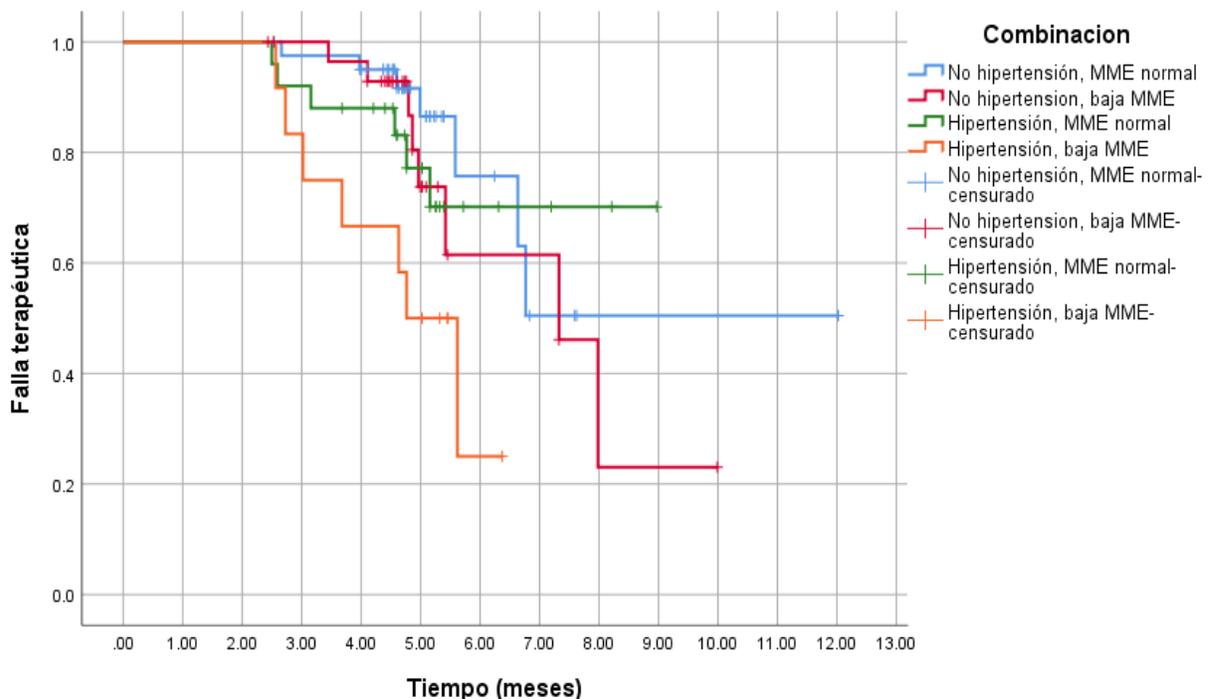


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier para falla terapéutica a tratamiento en pacientes con presencia de hipertensión arterial de acuerdo con la masa muscular esquelética.

12.3 Mortalidad

Como parte de los objetivos específicos se analizó la baja masa muscular esquelética con la mortalidad, teniendo que en la curva de Kaplan Meier (Figura 13), la mediana de supervivencia en los pacientes con baja MME y MME normal no se alcanzó, aunque podemos observar que los pacientes con MME normal fallecen en menor cantidad que los pacientes con baja MME, aunque esto no fue estadísticamente significativo (prueba log rank, $p=0.148$). Los pacientes con baja MME tienen una supervivencia global media de 49.4 ± 4.4 meses, y los pacientes con MME normal una media de 57.8 ± 3.2 meses.

En la regresión de Cox (Tabla 10), con una mediana de seguimiento de 26.4 (9.6 – 44.9) meses, se obtuvo que, para el ajuste de confusores tenemos un primer modelo

donde la baja masa muscular esquelética se ajustó por hipoalbuminemia, R-IPI, sexo y el esquema de tratamiento mostrando que la baja masa muscular esquelética no es un factor de riesgo, al realizar un segundo modelo en donde se ajustaron las variables que conforman el R-IPI (edad, estadio clínico, DHL, sitios extraganglionares, estado funcional) donde el estado funcional adverso, así como el esquema de R-CHOP Like, son factores de riesgo para la mortalidad del paciente.

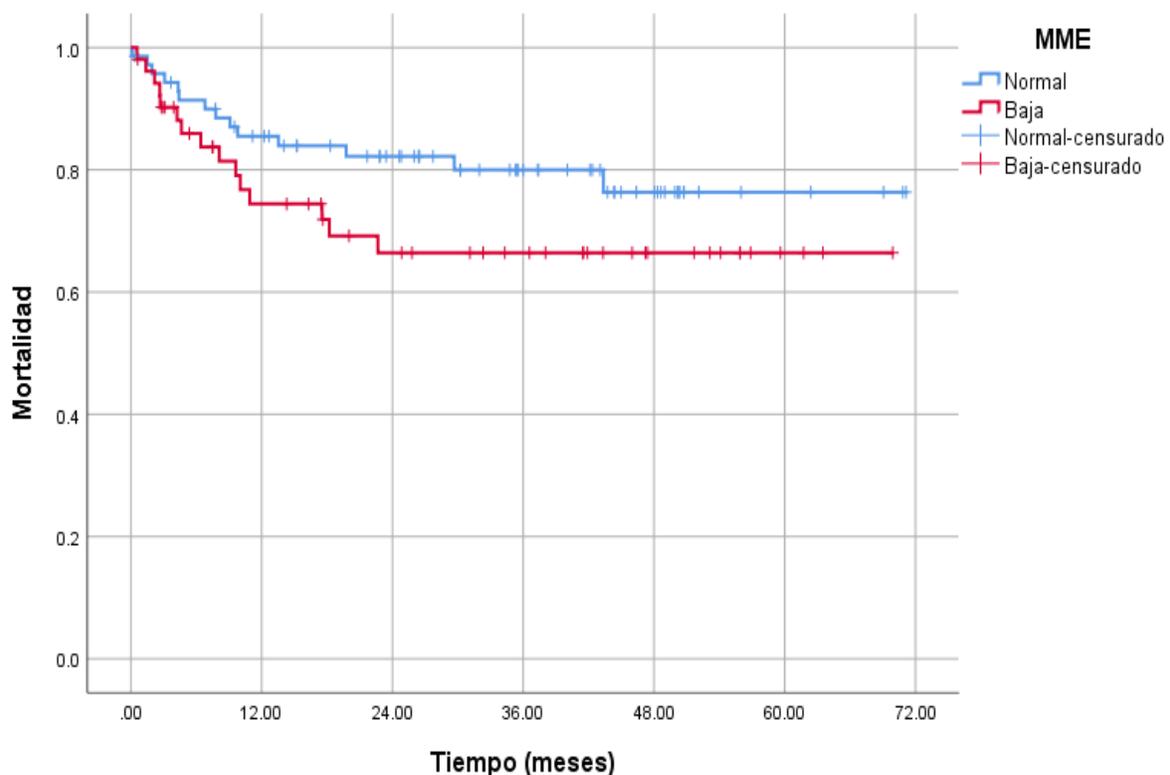


Figura 13. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad de acuerdo con la masa muscular esquelética.

En esta misma tabla, se observaron las interacciones de patologías comunes en la población con la baja masa muscular esquelética, teniendo en un tercer modelo, donde la presencia de Diabetes Mellitus con baja masa muscular esquelética no es un factor

Tabla. 10. Estimación de la mortalidad de los pacientes con LDCBG a partir de un modelo de Cox.

VARIABLES	BIVARIABLE		MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3		MODELO 4	
	HR (IC 95%)	p								
<i>Baja masa muscular esquelética</i>	1.7 (0.8-3.5)	0.152	1.2 (0.6-2.5)	0.671	1.1 (0.5-2.5)	0.757				
Hipoalbuminemia	2.3 (1.1-4.9)	0.022	1.8 (0.8-4.1)	0.192	1.1 (0.4-2.7)	0.916	1.7 (0.8-4.0)	0.197	1.7 (0.7-4.0)	0.217
R-IPI										
Buen pronóstico (1-2)	0.8 (0.2-4.1)	0.786	0.8 (0.2-4.4)	0.827			0.8 (0.2-4.4)	0.829	0.9 (0.2-4.5)	0.854
Pobre pronóstico (3-5)	3.2 (0.8-13.6)	0.116	2.5 (0.5-11.6)	0.247			2.6 (0.6-11.9)	0.232	2.1 (0.5-10.0)	0.336
Hombre	1.4 (0.7-2.9)	0.379	1.9 (0.9-4.2)	0.117	1.8 (0.8-4.3)	0.164	1.9 (0.9-4.3)	0.105	1.8 (0.8-3.9)	0.160
Edad	1.4 (0.7-2.9)	0.379			0.9 (0.9-1.0)	0.059				
Estadio clínico avanzado	4.1 (1.4-11.8)	0.009			2.3 (0.7-7.9)	0.180				
Estado funcional adverso	4.3 (1.9-9.3)	0.000			2.6 (1.0-6.7)	0.049				
Deshidrogenasa láctica elevada	1.9 (0.9-4.1)	0.074			1.5 (0.7-3.4)	0.335				
>1 sitio extraganglionar	2.5 (1.2-5.2)	0.016			0.9 (0.3-2.1)	0.738				
Esquema R-CHOP Like	3.2 (1.4-7.7)	0.007	2.2 (0.9-5.6)	0.087	3.9 (1.1-15.0)	0.042	2.3 (0.9-5.8)	0.066	2.0 (0.8-5.1)	0.139
Diabetes mellitus Baja MME	1.3 (0.4-4.3)	0.684					1.1 (0.3-3.8)	0.835		
Hipertensión arterial Baja MME	4.7 (2.2-10.2)	0.000							3.3 (1.5-7.4)	0.004
Patologías tiroideas Baja MME	0.8 (0.1-5.8)	0.820								

HR: Hazard Ratio; IC 95%: intervalos de confianza al 95%; R-IPI: Índice de pronóstico internacional revisado; MME: Masa muscular esquelética; Modelo 1: masa muscular esquelética ajustada por albúmina, R-IPI, sexo y esquema de tratamiento de inmunoterapia; Modelo 2: masa muscular esquelética ajustada por albúmina, sexo, esquema de tratamiento, edad, estado funcional, lactato deshidrogenasa, sitios extraganglionares y estadio clínico; Modelo 3: presencia de Diabetes Mellitus con baja masa muscular esquelética ajustada por albúmina, R-IPI, sexo y esquema de tratamiento; Modelo 4: presencia de Hipertensión arterial con baja masa muscular esquelética ajustada por albúmina, R-IPI, sexo y esquema de tratamiento.

de riesgo, sin embargo, en un cuarto modelo, la presencia de HTA con la baja masa muscular esquelética si es un factor de riesgo (HR: 3.3, IC 95%: 1.5 - 7.4, $p= 0.004$) independientemente de la albúmina, R-IPi, sexo y esquema de tratamiento.

La interacción de la presencia o ausencia de hipertensión arterial con la masa muscular esquelética podemos observarla en la curva de Kaplan Meier (Figura 14), donde se encontró diferencia estadísticamente significativa en los grupos (prueba de Wilcoxon generalizada, $p= 0.000$). La mediana de supervivencia en los pacientes que tenían baja MME y la presencia de hipertensión arterial fue de 10.0 (IC 95% 6.7 – 13.4) meses. Por otra parte, no se obtuvo el valor de la mediana a presentar mortalidad en los pacientes con MME que presentaban o no hipertensión arterial, así como, los pacientes con baja MME y ausencia de hipertensión arterial.

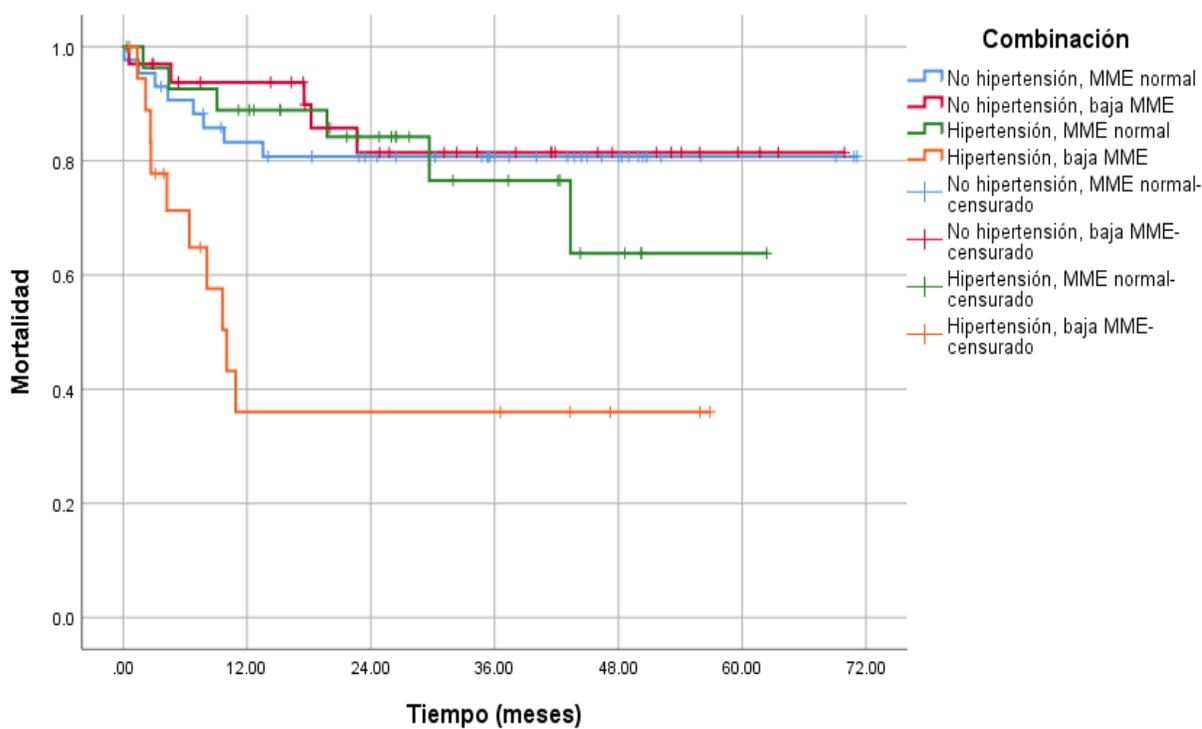


Figura 14. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en pacientes con presencia de hipertensión arterial de acuerdo con la masa muscular esquelética.

12.4 Supervivencia libre de recaída

Finalmente, tenemos la curva de Kaplan Meier para recaída (Figura 15), donde la mediana de recaída para los pacientes con baja MME y MME normal no se alcanzó, a la vez que esto no mostro diferencias estadísticamente significativas (prueba Wilcoxon generalizada, $p= 316$). Los pacientes con MME normal tienen una supervivencia libre de recaída media de 59.6 ± 2.5 meses, mientras que los pacientes con baja MME una media de 60.7 ± 2.3 meses.

Al realizar de la regresión de Cox (Tabla 11), con una mediana de seguimiento de 25.6 (8.9 – 40) meses, no se obtuvieron factores de riesgo estadísticamente significativo para presentar una recaída, al igual que en los modelos, debido a que solo se tuvieron 8 recaídas, por tanto, para este objetivo se necesitan más estudios correspondientes.

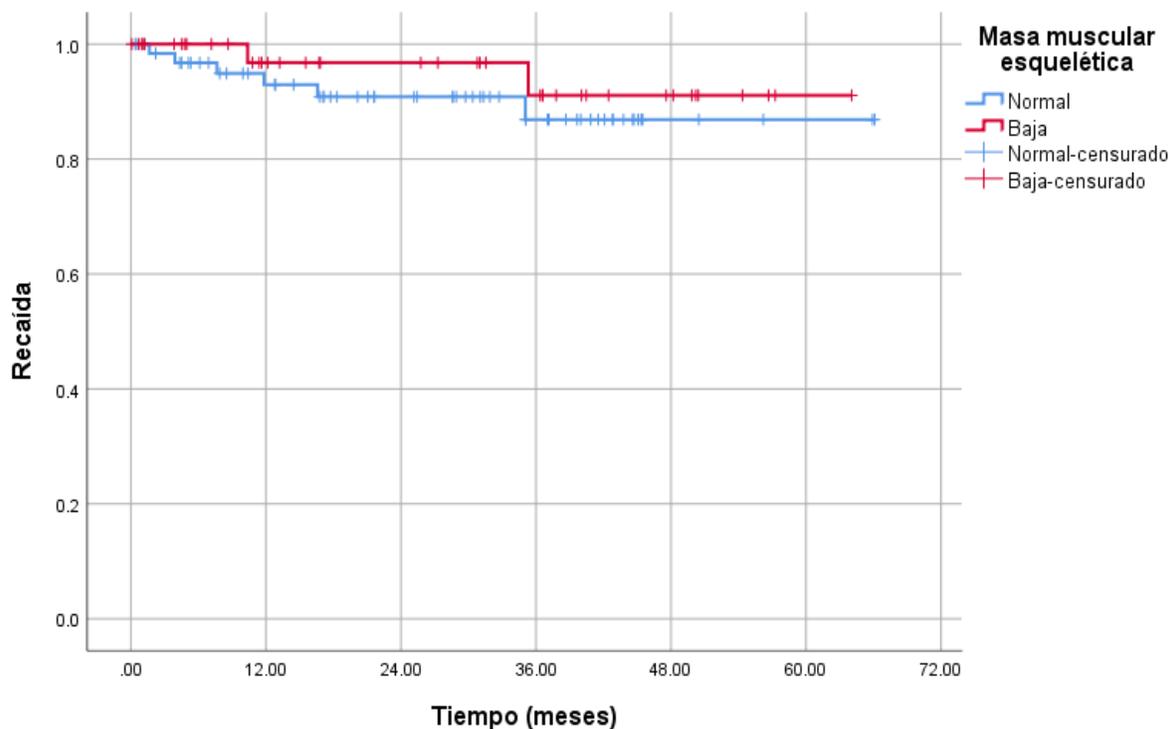


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier para recaída de acuerdo con la masa muscular esquelética.

Tabla. 11. Estimación de recaída de los pacientes con LDCBG a partir de un modelo de Cox.

VARIABLES	BIVARIABLE		MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3		MODELO 4	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
<i>Baja masa muscular esquelética</i>	0.5 (0.1-2.6)	0.428	0.5 (0.1-2.5)	0.401	0.4 (0.1-2.2)	0.321				
Hipoalbuminemia	3.3 (0.8-12.2)	0.097	3.6 (0.7-18.4)	0.132	1.9 (0.3-12.2)	0.462	4.0 (0.8-21.4)	0.102	3.6 (0.7-18.9)	0.126
R-IPI										
Buen pronóstico (1-2)	1.1 (0.1-10.3)	0.950	0.8 (0.1-9.0)	0.874			0.8 (0.1-9.0)	0.886	0.8 (0.1-8.9)	0.871
Pobre pronóstico (3-5)	1.4 (0.2-12.6)	0.759	0.8 (0.1-10.4)	0.849			0.7 (0.1-9.5)	0.810	0.8 (0.1-9.7)	0.841
Hombre	0.8 (0.2-3.4)	0.778	1.1 (0.2-5.3)	0.888	1.2 (0.2-6.1)	0.838	0.9 (0.2-4.7)	0.998	1.1 (0.2-5.2)	0.912
Edad	0.9 (0.9-1.0)	0.259			0.9 (0.9-1.0)	0.245				
Estadio clínico avanzado	2.1 (0.4-10.3)	0.372			1.2 (0.2-9.4)	0.849				
Estado funcional adverso	3.1 (0.8-12.6)	0.113			1.9 (0.3-12.7)	0.473				
Deshidrogenasa láctica elevada	1.9 (0.5-7.5)	0.381			1.3 (0.3-6.1)	0.770				
>1 sitio extraganglionar	1.9 (0.5-8.0)	0.328			0.9 (0.1-6.0)	0.920				
Esquema R-CHOP Like	2.1 (0.3-17.3)	0.488	1.5 (0.2-14.0)	0.710	2.9 (0.2-59.6)	0.478	1.3 (0.1-11.3)	0.844	1.4 (0.2-12.8)	0.754
Diabetes mellitus Baja MME	0.4 (0.0-1750)	0.560					0			
Hipertensión arterial Baja MME	0.4 (0.0-2814)	0.579						0		
Patologías tiroideas Baja MME	0.5 (0.0-112707)	0.682								

HR: Hazard Ratio; IC 95%: intervalos de confianza al 95%; R-IPI: Índice de pronóstico internacional revisado; MME: Masa muscular esquelética; Modelo 1: masa muscular esquelética ajustada por albúmina, R-IPI, sexo y esquema de tratamiento de inmunoterapia; Modelo 2: masa muscular esquelética ajustada por albúmina, sexo, esquema de tratamiento, edad, estado funcional, lactato deshidrogenasa, sitios extraganglionares y estadio clínico; Modelo 3: presencia de Diabetes Mellitus con baja masa muscular esquelética ajustada por albúmina, R-IPI, sexo y esquema de tratamiento; Modelo 4: presencia de Hipertensión arterial con baja masa muscular esquelética ajustada por albúmina, R-IPI, sexo y esquema de tratamiento.

13. DISCUSIÓN

Recientemente, el papel de la baja masa muscular esquelética se ha vuelto de interés en pacientes con cáncer, ya que se ha reportado su asociación con la tolerancia, eficacia, y toxicidad a la terapia antitumoral, supervivencia global y libre de recaída. (56)

Una posible explicación es que los medicamentos quimioterapéuticos, como el fluorouracilo, se distribuyen en la masa libre de grasa. (61) Así, en pacientes con baja masa muscular esquelética se han reportado concentraciones de fármaco relativamente más altas con todas las toxicidades que lo acompañan, esta observación fue encontrada en tumores sólidos. (60) Y los pacientes con mayor masa muscular esquelética se ha observado tolerancia de dosis más altas de quimioterapia y por ende más efectiva, lo que lleva a que aumente la probabilidad de supervivencia libre enfermedad. (62)

En la literatura, se han utilizado diversos nombres para describir la masa muscular, como sarcopenia, estos estudios (34,44), hacen mención de ello, cuando en los nuevos consensos de sarcopenia (45), podemos observar que solo se evaluó la cantidad de la masa muscular, por lo que estudios realizados a la fecha, la medición total de la masa muscular esquelética se ha asociado a diversos desenlaces en pacientes con linfoma difuso de células B grandes. (34,44,57,63–65), mientras que el estudio que evalúa el desenlace de respuesta al tratamiento solamente evaluó el índice muscular del psoas. (58)

El presente estudio buscó la asociación de la masa muscular esquelética como un factor pronóstico independiente con la respuesta al tratamiento de inmunoterapia y de manera secundaria los desenlaces de supervivencia.

En este estudio se midieron todos los músculos a nivel de la vértebra L3, lo que es diferente al estudio de Iltar et al. donde se midió el psoas y se ajustó a la estatura del paciente, demostrando que un índice muscular de psoas bajo es un factor de mal pronóstico para la respuesta al tratamiento (OR: 8.005, IC95%: 1.53-41.8, $p=0.014$) y supervivencia global (HR: 2.55, IC95%: 1.12-5.84, $p=0.026$), independientemente de la edad, sexo, albúmina, síntomas B, R-IPI, infiltración a la médula ósea y la densidad muscular. (58) Además de la zona muscular involucrada, otra diferencia principal con sus resultados es el tiempo, al utilizar regresión logística para respuesta al tratamiento y regresión de Cox para supervivencia, por eso, el tiempo también puede ser un factor que cree discrepancia con sus resultados.

Este estudio utilizó los puntos de corte establecidos por Nakamura et al. (34) debido a que fue establecido en población ≥ 18 años, y hay ciertas similitudes, a excepción de la DHL mayoritariamente normal (68.5%), pero con un estadio clínico adverso en la mayoría de nuestros pacientes (62%), lo interesante es que con sus puntos de corte ellos tienen el 56% de los pacientes con baja masa muscular esquelética, cuando en nuestra población solamente el 38.9% padecía de ella.

Sin embargo, los puntos de corte para clasificar a un sujeto con baja masa muscular mediante imágenes de TC se han establecido en diversas poblaciones y con diferentes

patologías, por consiguiente, la proporción reportada de baja masa muscular esquelética es difícil de comparar. (66)

Algo en tomar en cuenta es la diferencia entre grupos en el estado nutricional medido por el índice de masa corporal, donde se observó que hay una diferencia entre grupos, por cuestiones de multicolinealidad no se agregó al análisis de regresión, pero esta diferencia también se ha observado en estudios previos, donde en la asociación con la hospitalización por neutropenia febril fue significativa (65), al igual el sobrepeso es un factor de “protección” para SLP y SG (67) esto es de interés dado que hay estudios que demuestran que un sobrepeso y obesidad están asociadas a un exceso de muertes en general. (68)

Por el contrario, Carson K, et al. observaron la asociación entre el estado nutricional evaluado por el IMC en la mejoría de la supervivencia en pacientes con LDCBG, donde se observó que los pacientes con un bajo IMC tenían peores resultados en la supervivencia global, y aquellos con obesidad menos mortalidad ($p < 0.001$), puesto que la probabilidad de supervivencia a 3 años fue mayor en los pacientes que tienen un mayor IMC, en el modelo por regresión de Cox al realizar el ajuste por edad, estadio clínico, comorbilidades y síntomas B, se observó que los pacientes con sobrepeso y obesidad tenían un efecto “protector” con la mortalidad en comparación de los pacientes con peso normal (HR: 0.73, IC95%: 0.65-0.83 vs HR: 0.68, IC95%: 0.58-0.80, respectivamente y con una $p < 0.001$). Sin embargo, no tomaron en cuenta factores confusores como la composición corporal o la severidad de la enfermedad, siendo quizá un bajo IMC el reflejo de mayor severidad y menos masa muscular.

También mostraron que un estadio avanzado tiene más riesgo de mortalidad en comparación de los pacientes con estadios temprano, algo que se toma en cuenta son las interacciones que abordaron con el IMC como la edad, síntomas B, puntuación de comorbilidad y el estadio clínico, aunque ninguna resultó ser significativa. (69)

El principal hallazgo del presente estudio fue que la coexistencia de hipertensión arterial y baja masa muscular se asoció con mayor riesgo de falla terapéutica al tratamiento y mortalidad, independientemente de variables como albúmina, R-ÍPI, sexo y esquema de tratamiento.

Una posible explicación de esta asociación es que la baja masa muscular esquelética se relacionó fuertemente con la presión arterial (70) así como significativamente con una mayor velocidad de la onda del pulso como indicador de la rigidez arterial (71,72) además con la elasticidad de la pared arterial. (70) Si el estrés y el daño celular son crónicos, se manifiestan en daño tanto al sistema vascular, afectando la función endotelial y eventualmente la salud microvascular y el sistema músculo esquelético. (73)

Además, que el músculo esquelético está relacionado con la disminución del número de capilares alrededor de las células musculares, causados por cambios inducidos por la presión arterial en la red capilar del tejido muscular, los cuales son factores de riesgo para la aparición de sarcopenia en pacientes de edad avanzada. (74,75) Así, existe una relación inversa entre la disfunción vascular y la cantidad de músculo esquelético, tanto a nivel macrovascular como microvascular. (70)

Se recomienda la detección oportuna de hipertensión arterial y la baja masa muscular para optimizar y establecer estrategias no farmacológicas de primera instancia, así como un buen control y calidad de la dieta para su manejo e incluso prevención que sea una alimentación baja en sodio, dietas tipo DASH (Enfoques alimentarios para detener la hipertensión, por sus siglas en inglés), control del peso corporal, pero sobre todo de la composición corporal, así como una ingesta adecuada de proteínas, ejercicio físico tanto aeróbico y anaeróbico, también continuar con estas líneas de investigación para mejorar la calidad de atención multidisciplinaria.

14. LIMITACIONES

Este estudio tiene algunas limitaciones, en primer lugar al ser un estudio retrospectivo de un centro de tercer nivel, es necesario buscar esta asociación en un estudio prospectivo, sobre todo de la interacción encontrada, a la vez que los datos recabados en los expedientes clínicos no eran primarios para este estudio, así como el punto de corte utilizado para el índice muscular esquelético no fue establecido para la población mexicana con LDCBG, por lo que se tienen que establecer unos para nuestra población.

15. CONCLUSIONES

En conclusión, la baja MME por sí sola no demostró ser un factor de mal pronóstico independiente en pacientes con LDCBG, pero la interacción entre la baja MME y la presencia de hipertensión arterial es un factor de mal pronóstico para la respuesta al

tratamiento y mortalidad, independientemente del R-IPI, sexo, albúmina y esquema administrado. Se necesitan más estudios longitudinales para profundizar en los hallazgos encontrados y de esta manera enfocar intervenciones para mejorar la composición corporal, así como el control de enfermedades asociadas en estos pacientes.

16. RECURSOS

16.1 *Humanos*

- Alumna de maestría (presente), con conocimiento de estadística y metodología en investigación clínica.
- Comité tutor formado por expertos, 4 expertos en el tema (Hematología, Radiología e Imagen, Nutriología Clínica y Salud Pública).

16.2 *Materiales*

- Hoja de recolección de datos y material de papelería.
- Computadora con internet y paquetería Microsoft Office.
- Paquete estadístico SPSS versión 26 y Jamovi versión 2.2.5.
- Sistema PACS y DICOM.

16.3 *Financieros*

- El costo del estudio será cubierto con fondos del investigador (beca CONACyT).

17. REFERENCIAS

1. Moraleda Jiménez JM. Pregrado de Hematología, 4° edición. Cuarta edi. Madrid, España: Luzán 5; 2017. 736 p.
2. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Supplement 5):v116–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419471846>
3. Caimi PF, Hill BT, Hsi ED, Smith MR. Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. *Blood Rev.* 2016;30(6):477–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X16300339>
4. López-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, Bosch F, Villamor N, Arenillas L, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical and Biological Characterization and Outcome According to the Nodal or Extranodal Primary Origin. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2797–804. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.07.155>
5. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2021;384(9):842–58. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2027612>
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720–48. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01620-2>
7. SEER. SEER Cancer Statistics Review 1975-2016 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2016 National Cancer Institute. National Cancer Institute. 2019. p. 1975–2016.
8. Lastra-German IK, Navarrete-Reyes AP, Mejía-Domínguez NR, Agreda-Vásquez GP. Adjusted Chemotherapy According to Frailty Status in Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Experience From a Single Referral Center in Mexico City. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(2):e98–106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265018312114>
9. Romero-Guadarrama MB, Hernández-González MaM, Durán-Padilla MA, Mandujano-Álvarez G, Alcántara-Vásquez A. Linfoma B difuso de células

- grandes. Características patológicas y de inmunofenotipo en 148 pacientes estudiados en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2006;69(4):192–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775306721364>
10. Méndez JRL, Ceballos EC, Alfaro CC, Martínez MB, Araceli A, Ibarra B, et al. Oncoguía: Linfoma No Hodgkin. *Cancerología.* 2011;6:139–52.
 11. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD. Perfil Epidemiológico de los Tumores Malignos en México. Ciudad de México, México; 2011. 196 p.
 12. Roschewski M, Wilson W. Linfoma no Hodgkin. 5 edición. *Abeloff's Clinical Oncology.* Filadelfia, Pensilvania: Elsevier; 2014. 2033–2059 p.
 13. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630–6. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1989.7.11.1630>
 14. 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. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.54.8800>
 15. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019–32. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/117/19/5019/20991/The-2008-WHO-classification-of-lymphoid-neoplasms>
 16. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris MA, Banham AH, Delabie J, et al. A New Immunostain Algorithm Classifies Diffuse Large B-Cell Lymphoma into Molecular Subtypes with High Accuracy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(17):5494–502. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/15/17/5494/73724/A-New-Immunostain-Algorithm-Classifies-Diffuse>
 17. Xie Y, Pittaluga S, Jaffe E. The Histological Classification of Diffuse Large B-cell Lymphomas. *Semin Hematol.* 2015;52(2):57–66.
 18. Albarran B, Caballero D, Cabezudo M, de Cabo E, Cidoncha B, Diaz FJ. *Linfomas 2017.* Doing Soluciones Gráficas S.A. 2017. 138 p.
 19. American cancer society. *Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas.* American cancer society. 2018. p. 1–27.

20. Shipp MA. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987–94.
21. 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. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/109/5/1857/23212/The-revised-International-Prognostic-Index-RIPI-is>
22. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235–42.
23. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of Combined CHOP Plus Rituximab Therapy Dramatically Improved Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5027–33. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.09.137>
24. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011;12(11):1013–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204511702352>
25. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet.* 2013;381(9880):1817–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361360313X>
26. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):460–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204511700699>
27. Coiffier B, Thieblemont C, van den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040–5. Available from:

<https://ashpublications.org/blood/article/116/12/2040/27477/Longterm-outcome-of-patients-in-the-LNH985-trial>

28. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, Stauder R, Wadhwa P, Aapro M, et al. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary. *Ann Oncol.* 2015;26(6):1058–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419317922>
29. Tucci A, Martelli M, Rigacci L, Riccomagno P, Cabras MG, Salvi F, et al. Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). *Leuk Lymphoma.* 2015;56(4):921–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2014.953142>
30. Márquez M. Valoración del PET interino en el linfoma difuso de células grandes B. *HEMATOLOGÍA.* 2019;23(Número extraordinario XXIV congreso Argentino de Hematología):131–8.
31. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048–58. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.5229>
32. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(S1):97–110. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-017-3690-8>
33. Cheson BD. The International Harmonization Project for Response Criteria in Lymphoma Clinical Trials. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(5):841–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858807000809>
34. Nakamura N, Hara T, Shibata Y, Matsumoto T, Nakamura H, Ninomiya S, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in male patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2015;94(12):2043–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-015-2499-4>
35. Go S, Park MJ, Song H, Kim H, Kang MH, Lee HR, et al. Prognostic impact of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Cachexia, Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):567–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcsm.12115>

36. Chu MP, Lieffers J, Ghosh S, Belch A, Chua NS, Fontaine A, et al. Skeletal muscle density is an independent predictor of diffuse large B-cell lymphoma outcomes treated with rituximab-based chemoimmunotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(2):298–304. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcsm.12161>
37. Heymsfield SB, Gallagher D, Visser M, Nunez C, Wang ZM. Measurement of Skeletal Muscle: Laboratory and Epidemiological Methods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50A(Special):23–9. Available from: https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/50A.Special_Issue.23
38. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcif Tissue Int*. 2015;96(3):183–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-014-9915-y>
39. Rosero DH, Salazar L, Tovar MA, Profesora B, Básicas DC, Icesi U, et al. Músculo esquelético y lesión por reperfusión. Ultraestructura, alteración y regeneración: Revisión sistemática. *Rev Med Risaralda*. 2016;22(1):58–68.
40. Costa Moreira O, de Patrocínio Oliveira CE, Candia-Luján R, Romero-Pérez EM, de Paz Fernandez JA. Métodos de evaluación de la masa muscular: Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios. *Nutri Hosp*. 2015;32(3):977–85.
41. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Composition of Skeletal Muscle Evaluated with Computed Tomography. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 ;904(1):18–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06416.x>
42. Mejías YN. Músculo esquelético: más allá de la locomoción. En: Levy PR, Celis MT, editores. *Una educación universitaria de calidad*. Venezuela; 2016. p. 120–31.
43. Santos KT de O, Gomes FMA, Silva SME da, Silva ARA da, Pinho CPS. Sarcopenia en pacientes oncológicos en tratamiento Quimioterápico. *Rev Chil Nutr*. 2019;46(4):375–83. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182019000400375&lng=en&nrm=iso&tlng=en
44. Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, Clatot F, Mareschal S, Picquetot JM, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(4):817–23. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2013.816421>

45. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/48/1/16/5126243>
46. Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis*. 2016;5(e200):1–10. Available from: <http://www.nature.com/articles/oncsis20163>
47. Braun TP, Szumowski M, Levasseur PR, Grossberg AJ, Zhu X, Agarwal A, et al. Muscle Atrophy in Response to Cytotoxic Chemotherapy Is Dependent on Intact Glucocorticoid Signaling in Skeletal Muscle. Musaro A, editor. *PLoS One*. 2014;9(9):e106489. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0106489>
48. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J*. 2013;280(17):4294–314. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.12253>
49. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(2):90–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2012.209>
50. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4):249–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861011000193>
51. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):197–207. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcsm.12043>
52. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol*. 2015;54(3):340–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2014.953259>
53. Hiensch AE, Bolam KA, Mijwel S, Jeneson JAL, Huitema ADR, Kranenburg O, et al. Doxorubicin-induced skeletal muscle atrophy: Elucidating the underlying molecular pathways. *Acta Physiologica*. 2020;229(2):1–18.
54. Smuder AJ, Kavazis AN, Min K, Powers SK. Exercise protects against doxorubicin-induced markers of autophagy signaling in skeletal muscle. *J Appl*

- Physiol (1985). 2011;111(4):1190–8. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00429.2011>
55. Gilliam LAA, st. Clair DK. Chemotherapy-Induced Weakness and Fatigue in Skeletal Muscle: The Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(9):2543–63. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2011.3965>
 56. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med.* 2019;8(1):86–101. Available from: <http://apm.amegroups.com/article/view/21149/22359>
 57. Rier HN, Kharagjitsing H, van Rosmalen J, van Vugt J, Westerweel PE, de Jongh E, et al. Prognostic impact of low muscle mass and low muscle density in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(7):1618–26. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2020.1737686>
 58. Iltar U, Sözel H, Sözel YK, Ataş Ü, Yücel OK, Salim O, et al. Prognostic impact of the psoas muscle index, a parameter of sarcopenia, in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-based chemoimmunotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(5):1098–106. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2020.1856833>
 59. Schoenfeld DA. Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model. *Biometrics.* 1983;39(2):499. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2531021?origin=crossref>
 60. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204508701530>
 61. Gusella M, Toso S, Ferrazzi E, Ferrari M, Padrini R. Relationships between body composition parameters and fluorouracil pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(2):131–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2125.2002.01598.x>
 62. Prado CM, Antoun S, Sawyer MB, Baracos VE. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(3):250–4. Available from: <http://journals.lww.com/00075197-201105000-00007>
 63. Guo J, Cai P, Li P, Cao C, Zhou J, Dong L, et al. Body Composition as a Predictor of Toxicity and Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma

- Receiving R-CHOP Immunochemotherapy. *Curr Oncol.* 2021;28(2):1325–37. Available from: <https://www.mdpi.com/1718-7729/28/2/126>
64. Besutti G, Massaro F, Bonelli E, Braglia L, Casali M, Versari A, et al. Prognostic Impact of Muscle Quantity and Quality and Fat Distribution in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. *Front Nutr.* 2021;8(May):1–10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.620696/full>
 65. Xiao DY, Luo S, O'Brian K, Ganti A, Riedell P, Sanfilippo KM, et al. Impact of sarcopenia on treatment tolerance in United States veterans with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-based chemotherapy. *Am J Hematol.* 2016;91(10):1002–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24465>
 66. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, Maier AB, Levin MD. The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature. *Oncologist.* 2016;21(11):1396–409. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/21/11/1396/6401218>
 67. Jones JA, Fayad LE, Elting LS, Rodriguez MA. Body mass index and outcomes in patients receiving chemotherapy for intermediate-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(9):1649–57. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2010.494315>
 68. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2005;293(15):1861. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.293.15.1861>
 69. Carson KR, Bartlett NL, McDonald JR, Luo S, Zeringue A, Liu J, et al. Increased Body Mass Index Is Associated with Improved Survival in United States Veterans With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3217–22. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.2100>
 70. Dvoretzkiy S, Lieblein-Boff JC, Jonnalagadda S, Atherton PJ, Phillips BE, Pereira SL. Exploring the Association between Vascular Dysfunction and Skeletal Muscle Mass, Strength and Function in Healthy Adults: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(3):715. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/715>
 71. Rodríguez AJ, Karim MN, Srikanth V, Ebeling PR, Scott D. Lower muscle tissue is associated with higher pulse wave velocity: A systematic review and meta-analysis of observational study data. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017;44(10):980–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1440-1681.12805>

72. Sampaio RAC, Sewo Sampaio PY, Yamada M, Yukutake T, Uchida MC, Tsuboyama T, et al. Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(SUPPL.1):109–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ggi.12206>
73. Rodriguez AJ, Scott D, Ebeling PR. Exploring the Links Between Common Diseases of Ageing—Osteoporosis, Sarcopenia and Vascular Calcification. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2019;17(1):1–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12018-018-9251-2>
74. He N, Zhang Y, Zhang L, Zhang S, Ye H. Relationship Between Sarcopenia and Cardiovascular Diseases in the Elderly: An Overview. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(743710):1–12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.743710/full>
75. Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Meunier B, Combaret L, Taillandier D, Polge C, et al. Lower skeletal muscle capillarization in hypertensive elderly men. *Exp Gerontol.* 2016;76:80–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556516300134>

18. ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprobación del comité de ética e investigación del INCMNSZ

 SALUD SECRETARÍA DE SALUD	 INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
---	--

CIUDAD DE MÉXICO, A 28 DE ABRIL DE 2021
NO. OFICIO MCONTROL-631/2021
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. GLADYS PATRICIA AGREDA VAZQUEZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI, DEL. TLALPAN
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

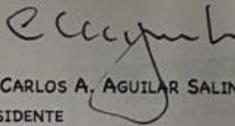
Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"ASOCIACIÓN DE LA PÉRDIDA DE LA MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INMUNO-QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES. ESTUDIO RETROSPECTIVO"
versión abril 2021
REF. 3724

La vigencia de la aprobación termina el día 28 de abril de 2022. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE.

Sin más por el momento quedamos de Usted.

 DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS PRESIDENTE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN	ATENTAMENTE,	 DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ SECRETARIO COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
--	--------------	---



INS. NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
28 ABR 2021
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación.
CAAS/SHJ/MRG
Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



Anexo 2. Hoja de recolección de datos



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

Fecha:

Folio:

"IMPACTO DE LA MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LDCBG"

Registro:		Nombre:					
Sexo:	0: Hombre		Edad:	Fecha Dx:	dd	mm	aa
	1: Mujer						

Histología				Síntomas B	0: No	Albumina
0: Postgerminal		2: Indeterminado			1: Si	DHL
1: Centrogerminal		3: No determinado	ECOG:		Estadio clínico	
Médula ósea	0: No	1: Si	Sitios extraganglionares:		Factores de riesgo	
IPI:			R-IPI:			

Tratamiento:			Cambio medicamento:				
Fecha Inicio tx:	dd	mm	aa	Fecha final Tx:	dd	mm	aa
Ciclos:				Recaída:	0: Si		
					1: No		
Fecha recaída	dd	mm	aa	Fecha último seguimiento	dd	mm	aa

Estado	0: Vivo		Diabetes	0: No		HTA	0: No	
	1: Muerto			1: Si			1: Si	
Tiroides	0: No		Anemia	0: No		Dislipidemia	0: No	
	1: Si			1: Si			1: Si	
Otra:								
Causa de mortalidad:				Fecha de defunción:				

Peso (kg)		Talla (m)		SC	
IMC (Kg/m ²)		Bajo peso		Normopeso	
				Sobrepeso	
				Obesidad	

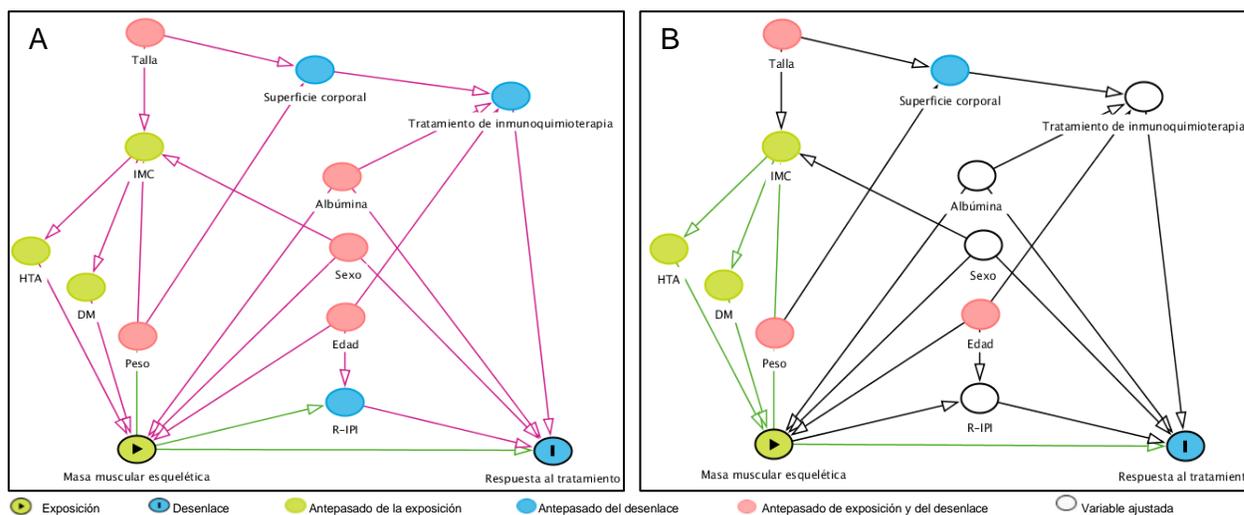
	Pre	Post		Pre	Post
Psoas			SMA		
Paraespinal			SMI		
Cuadrados lumbares			0: Normal		
Músculos abdominales			1: Baja		
			SMD		

Anexo 3. Comparación de los pacientes incluidos al protocolo con los excluidos

Variables	Ingresados al protocolo n= 108	Excluidos del protocolo n= 34	p
Sexo n (%)			
Mujer	60 (55.6)	21 (61.8)	0.524
Hombre	48 (44.4)	13 (38.2)	
Edad al diagnóstico (años)	61.9 ± 13.2	65 ± 15.3	0.249
Histología n (%)			0.695
Centrogerminal	37 (34.3)	13 (38.2)	
No centrogerminal	30 (27.8)	6 (17.6)	
Indeterminado	31 (28.7)	11 (32.4)	
No determinado	10 (9.3)	4 (11.8)	
Deshidrogenasa láctica elevada n (%)	46 (42.6)	19 (15.2)	0.131
Estadio clínico n (%)			
Temprano (1-2)	41 (38)	9 (12)	0.221
Avanzado (3-4)	67 (62)	25 (73.5)	
Estado funcional n (%)			
Favorable (0-1)	71 (65.7)	8 (23.5)	< 0.001
Adverso (2-4)	37 (34.3)	26 (76.5)	
Sitios extraganglionares >1 sitios n (%)	42 (38.9)	14 (41.2)	0.812
R-IPi n (%)			
Muy buen pronóstico (0)	13 (12)	0 (0)	0.013
Buen pronóstico (1-2)	43 (39.8)	9 (26.5)	
Pobre pronóstico (3-5)	52 (48.1)	25 (73.5)	
Hipoalbuminemia n (%)	34 (31.5)	15 (44.1)	0.176
Comorbilidades n (%)			
Pre-Diabetes	13(12)	1 (2.9)	0.188
Diabetes Mellitus	18 (16.7)	13 (38.2)	0.008
Hipertensión arterial	37 (34.3)	21 (61.8)	0.004
Patologías tiroideas	12 (11.1)	5 (14.7)	0.555
Dislipidemia	10 (9.3)	2 (5.9)	0.731
Peso al diagnóstico (Kg) ^a	64 (55-76)	61 (53.3-72)	0.399
Estado de nutrición n (%)			
Bajo peso	7 (6.5)	5 (15.2)	
Normo peso	41 (38)	12 (36.4)	0.248
Sobrepeso	47 (43.5)	10 (30.3)	
Obesidad	13 (12)	6 (18.2)	
Medición por músculo ^b			
Psoas (cm ²)	12.7 (9.65-18.8)	9.59 (8.13-12.1)	0.004
Paraespinales (cm ²)	30.3 (9.61-37.1)	7.82 (3.89-32.3)	0.002
Cuadrados lumbares (cm ²)	1.01 (3.98-24.8)	18.8 (4.51-29.9)	0.100
Abdominales (cm ²)	48 (40-68)	46.5 (38.7-54)	0.129
Masa muscular esquelética n (%)			
Normal MME	66 (61.1)	12 (37.5)	0.018
Baja MME	42 (38.9)	20 (62.5)	

^a En el grupo de excluidos al protocolo, hubo un paciente al que no se encontró datos, n=33; ^b en el grupo de excluidos al protocolo, hubo dos pacientes a los que no se les pudo realizar medición muscular, n=32; DHL: Deshidrogenasa láctica; R-IPi: Índice de pronóstico internacional revisado; AMT: Área muscular total esquelética; IME: Índice muscular esquelético; Los datos presentados como mediana (p25-p75) se utilizaron prueba de U de Mann-Whitney, como media ± desviación estándar se utilizó prueba t de student, así como n (%) utilizando la prueba de χ^2 o exacta de Fisher

Anexo 4. Diagrama acíclico dirigido del protocolo



El diagrama A, muestra la asociación entre la masa muscular esquelética (exposición) y la respuesta al tratamiento (desenlace), mostrando las covariables (R-IPI, sexo, albúmina, tratamiento de inmunoterapia, peso, IMC, talla, superficie corporal) que forman caminos de puerta trasera (líneas rosas). Nuestros caminos de puerta trasera son:

- MME-R-IPI-Respuesta al tratamiento
- MME-Sexo-Respuesta al tratamiento
- MME-Albúmina-Respuesta al tratamiento
- MME-Albúmina-Tratamiento de inmunoterapia-Respuesta al tratamiento
- MME-Peso-IMC-Talla-Superficie corporal-Tratamiento-Respuesta al tratamiento

Para ver una asociación directa entre la exposición y desenlace, se debe realizar ajustes en las variables que están causando confusión, el R-IPI (Índice internacional pronóstica revisada), el sexo, albúmina y el esquema de tratamiento de inmunoterapia como se muestra en el diagrama B, con esto los caminos de puerta trasera son cerrados, y podemos ver la asociación entre nuestras variables de interés.