

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
ESCUELA DE POSGRADO**



**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL**

Ancho de distribución eritrocitaria (RDW) como factor pronóstico de supervivencia global en Linfoma de células b grandes difuso : una revisión sistemática y metaanálisis

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Cáncer y enfermedades no transmisibles
Autor: VELA RUIZ JOSE MANUEL**

JURADO EVALUADOR:

PRESIDENTE: Huamán Saavedra Juan Jorge

SECRETARIO: Bardales Zuta Víctor Hugo

VOCAL: Guerrero Hurtado Juana Del Carmen

Asesor: DIAZ VELEZ CRISTIAN

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4593-2509>

**TRUJILLO – PERÚ
2024**

Fecha de sustentación: 2024/11/12

TURNITIN

Ancho de distribución eritrocitaria (RDW) como factor pronóstico de supervivencia global en Linfoma de células b grandes difuso una revisión sistemática y metaanálisis

INFORME DE ORIGINALIDAD

14%	12%	10%	7%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.frontiersin.org Fuente de Internet	2%
2	cmhnaaa.org.pe Fuente de Internet	2%
3	Rafael Martin De Jesus Pichardo Rodríguez Brady E Beltran, Luis Vilela, Marialejandra	2%
7	Submitted to Universidad de Burgos UBUCEV Trabajo del estudiante	1%
8	Submitted to Universidad Estadual Paulista Trabajo del estudiante	1%
9	Submitted to Leiden University Trabajo del estudiante	1%
10	hrcak.srce.hr Fuente de Internet	1%
11	Daniel Lorenzo Espinosa-Redondo, Martha Liliana Moreno-Martinez, Alejandro Zarate-Meza, Carlos Fernando Gómez-Calcetero et al. "Características clínicas, patológicas y tasas de respuesta de pacientes con linfoma B difuso de célula grande, no especificado (NOS) doble expresor diagnosticados en Hospital San José de Bogotá, Colombia", Iatreia, 2022 Publicación	1%

Excluir citas Activo Excluir coincidencias < 1%
Excluir bibliografía Activo



Dr. Cristian Díaz Vélez
MÉDICO EPIDEMIOLOGO
CWP: 45568 RNE: 39098

Declaración de originalidad

Yo, Cristian Diaz Velez , docente del Programa de Estudio DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL. /o de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA (RDW) COMO FACTOR PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN LINFOMA DE CÉLULAS B GRANDES DIFUSO:

una revisión sistemática y metaanálisis”, autor Vela Ruiz José Manuel, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 14%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 15 de noviembre del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: Trujillo 15 de noviembre del 2024.



Dr. Cristian Diaz Velez
MÉDICO EPIDEMIÓLOGO
CIP: 45568 RNE: 39898

Diaz Velez , Cristian
Apellidos y nombres del asesor
DNI : 40420852



JOSE MANUEL VELA
Ruiz

Vela Ruiz , José Manuel.
Apellidos y nombres del autor
DNI: 72849690

AGRADECIMIENTO

Agradecido a Dios, al Universo, a mis padres Jose Manuel Vela Sanchez y mi madre Rosmery Ruiz , a mi hermana , a mis abuelitos , a mis docentes que me apoyaron Dr.

Brady Beltrán , Dr. Luis Villela, Dr Jose Antonio Caballero y cada docente que me apoyo en este proceso , a mis alumnos que sirvo como ejemplo y a las personas que me estiman mucho y apoyaron en este proceso como el Dr. Rafael Pichardo .

DEDICATORIA

Dedicado a Dios, al Universo, a mis padres Jose Manuel Vela Sanchez y mi madre Rosmery Ruiz , a mi hermana , a mis abuelitos ,a mis pacientes que apoyo día a día , a mis docentes que me apoyaron , a mis alumnos que sirvo como ejemplo y a todas aquellas personas que me estiman mucho y me siguen con mucho cariño .

Índice

	Página
Resumen	3
Abstract	4
I. Introducción	5
1. Enunciado del problema	8
2. Objetivos	8
II. Material y método	9
III. Resultados	14
IV. Discusión	23
V. Referencias bibliográficas	28
VI. Anexos	34

RESUMEN

Objetivo: realizar una revisión sistemática y metaanálisis sobre el RDW como factor pronóstico en Linfoma de Células B grandes difusos

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos, WOS, PUBMED, EMBASE y SCOPUS. Se revisaron cohortes prospectivas y retrospectivas utilizando el diagnóstico de DLBCL según criterios de la OMS. se realizó una síntesis cuantitativa de la información mediante un enfoque basado en metaanálisis. La asociación fue informada por Hazard Ratio (HR) con su respectivo IC95%.

Resultados: Se identificaron cinco estudios y se incluyeron 848 pacientes. Sólo 1 estudio fue de América Latina. La mediana del RDW fue 14,8 (rango de 14,1 a 15). Cinco estudios con 848 pacientes mostraron una asociación significativa entre RDW y OS (HR: 2,19 [IC 95%: 1,62-2,98, I²: 0%; P=0,45]). En el análisis de sensibilidad, cuando excluimos los resultados de Brady y Manman Li , la heterogeneidad aumentó (I²=17-18%,respectivamente)

Conclusión: Se encontró que el RDW es un factor pronóstico relevante para la SG en pacientes con LBDCG. La principal limitación fue la inconsistencia de los valores de corte para el RDW en los diferentes estudios incluidos, lo que sugiere la necesidad de estandarizar este punto de corte para futuras investigaciones

Palabras clave: Linfoma, RDW, Factor pronóstico, Sobrevida global.
(Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT:

OBJECTIVE :was to perform a systematic review and meta-analysis on RDW as a prognostic factor in DLBCL

METHODS: A systematic review was performed in the PUBMED, EMBASE and SCOPUS databases. Prospective and retrospective cohorts were reviewed using the diagnosis of DLBCL according to WHO criteria. A quantitative synthesis of the information was carried out using an approach based on meta-analysis. The association was reported by Hazard Ratio (HR) with its respective 95%CI.

RESULTS : Five studies were identified and 848 patients were included. Only 1 study was from Latin America. The median RDW was 14.8 (range 14.1 to 15). Five studies with 848 patients showed a significant association between RDW and OS (HR: 2.19 [95% CI: 1.62-2.98, I2: 0%; P=0.45]). In the sensitivity analysis, when we excluded the results of Brady and Manman Li, heterogeneity increased (I2=17-18%, respectively).

CONCLUSION: RDW was found to be a relevant prognostic factor for OS in patients with DLBCL. The main limitation was the inconsistency of the cut-off values for the RDW in the different included studies, which suggests the need to standardize this cut-off point for future research

Key words: RDW, Lymphoma, Prognostic factor , overall survival (Source: MESH)

I. INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) se destaca como la variante predominante dentro del linfoma no Hodgkin, constituyendo una proporción significativa que oscila entre el 30% y el 40% de los linfomas malignos a nivel global ⁽¹⁾. Se caracteriza por su marcada heterogeneidad tanto en términos biológicos como clínicos, donde el abordaje terapéutico convencional para este trastorno comprende una estrategia terapéutica reconocida bajo la denominación de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ^(2,3).

Para esta enfermedad, una piedra angular en el manejo inicial es evaluar su pronóstico y en la actualidad, se encuentran disponibles diversos modelos de predicción clínica para este fin en el ámbito médico. Entre ellos, destacan el Índice Pronóstico Internacional (IPI), que ha logrado una amplia aceptación y utilización a nivel global, y las evaluaciones basadas en perfiles de expresión genética, que representan una herramienta de vanguardia en la práctica clínica contemporánea. No obstante, en el contexto de la práctica clínica, se observa que la obtención de ciertos parámetros requeridos por estos modelos de predicción puede resultar ardua en Latinoamérica y, en ocasiones, su precisión se ve cuestionada. Por otro lado, se han identificado ciertos marcadores laboratoriales que pueden derivarse de pruebas de rutina como el hemograma automatizado. ⁽⁴⁻⁶⁾

Entre estos, destaca la simple, económica y ampliamente accesible la amplitud distribución eritrocitaria (RDW), que ha revelado una correlación significativa con el pronóstico desfavorable del paciente en términos de supervivencia global (SG). Esta medida emerge como una opción prometedora para la evaluación de pacientes en este contexto clínico. Su fundamento radica en la presencia de un estado inflamatorio preexistente en el microambiente antes del desarrollo tumoral, el cual podría continuar impulsando la progresión del mismo ^(7,8).

La justificación para llevar a cabo la revisión sistemática y metaanálisis titulada " Ancho de distribución eritrocitaria (RDW) como factor pronóstico en supervivencia global en Linfoma de células b grandes difuso " radica en la importancia de abordar de manera integral y precisa el valor pronóstico de RDW en sobrevida global de pacientes con LCBGD. En particular, se ha informado que el RDW tiene un papel pronóstico en varias enfermedades linfoproliferativas, como la leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL) o mieloma múltiple. (9-13)

Resulta de suma importancia la revisión y actualización de los resultados obtenidos en revisiones sistemáticas previas, a través de la inclusión de estudios específicamente conducidos en la región de Latinoamérica y México. Este enfoque se torna imperativo en vista de la necesidad de reevaluar y contextualizar la evidencia existente en relación con su aplicabilidad en el ámbito de la práctica clínica dentro de nuestra localidad. El objetivo fue realizar una revisión sistemática y metaanálisis sobre la relación entre RDW como factor pronóstico y sobrevida global de pacientes con diagnóstico de Linfoma de Células Grandes B.

Enunciado del problema

¿Cuál es la relación entre el Ancho de distribución eritrocitaria (RDW) como factor pronóstico en supervivencia global en Linfoma de células b grandes difuso?

Objetivos:

3.1. Objetivo General

- Determinar el valor pronóstico del Ancho de distribución eritrocitaria (RDW) relacionado a supervivencia global en Linfoma de células b grandes difuso

3.2. Objetivos Específicos:

1. Realizar un metaanálisis para sintetizar los resultados cuantitativos de los estudios seleccionados y determinar el valor pronóstico de RDW asociado a supervivencia global en Linfoma de células b grandes difuso.
2. Determina el sexo de los pacientes analizados de los estudios RDW asociado a supervivencia global en Linfoma de células b grandes difuso
3. Determinar la mediana de edad de los pacientes analizados de RDW asociado a supervivencia global en Linfoma de células b grandes difuso.
4. Determinar la frecuencia de pacientes analizados con síntomas b de los estudios de RDW asociado a supervivencia global en Linfoma de células b grandes difuso
5. Determinar la frecuencia de pacientes con estadiaje III/IV analizados de los estudios RDW asociado a supervivencia global en Linfoma de células b grandes difuso.

Hipótesis

El RDW elevado es un factor pronostico relacionado a menor sobrevida global de los pacientes con diagnostico de Linfoma de células B grandes difuso.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. Material

5.1. Diseño de estudio

Se realizó una revisión sistemática con meta-análisis conforme a los criterios de la declaración PRISMA⁽¹⁴⁾. Para este estudio, se emplearon la lista de verificación de metanálisis de estudios observacionales (MOOSE)⁽¹⁵⁾ y los elementos de los lineamientos para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA)⁽¹⁶⁾. El protocolo fue registrado en la base de datos PROSPERO con el número CRD42023487433.

5.2. Población, muestra y muestreo

Población:

La población objetivo de esta revisión sistemática son los pacientes adultos con Linfoma de células B grandes difuso.

Muestra:

Dado que esta investigación será una revisión sistemática, no aplica tamaño de muestra.

Muestreo: NA

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, que cumplan los criterios diagnósticos de linfoma de células b grandes difuso
- Se incluyeron cohortes prospectivos y retrospectivos que evaluaron a pacientes con diagnóstico de LDCGB de acuerdo a los criterios de la OMS que reportaron RDW obtenido a través de un hemograma tomado antes del tratamiento e investigaron las relaciones entre RDW y la supervivencia que incluyo a la SG y la SLP reportando la asociación mediante Hazard Ratio (HR), sin restricción por raza, nacionalidad, sexo o curso de la enfermedad.

Criterios de exclusión:

- Artículos de revisión, diseños de casos y controles, estudios transversales, reportes y series de casos, editoriales, experimentos clínicos y aquellos con datos incompletos.
- Se excluyo a los estudios en los cuales los valores de RDW fueran afectados por la comorbilidad de anemia.
- Ensayos clínicos que no reporten los desenlaces de interés.

5.3. Definición operacional de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	ÍNDICE	INDICADOR
INDEPENDIENTE				
RDW: Ancho de distribución eritrocitaria	Categórica dicotómica	Nominal	Registros en cohorte	- RDW elevado - RDW normal
DEPENDIENTE				
• Supervivencia Global	Numérica continua Numérica continua	Razón Razón	Registros en cohorte	- meses - meses

• Supervivencia libre de progresión				
INTERVINIENTES				
Edad	Numérica discreta	Ordinal	Registros clínicos	- ≥ 60 años - ≤ 60 años
Sexo	Categórica dicotómica	Nominal	Registros clínicos	- Femenino - Masculino
Estadaje clínico	Categórica politómico	Ordinal	Registros clínicos	- I - II - III - IV
ECOG	Categórica dicotómica	Nominal	Registros clínicos	- <1 - >1

Sobrevivencia global: ⁽¹⁹⁾

Tiempo desde que el paciente es diagnosticado hasta su muerte o último control registrado en historia clínica

Supervivencia libre de progresión ⁽²⁰⁾

En este desenlace es el período de tiempo durante y después del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, que un paciente vive con la enfermedad, pero la enfermedad no empeora

2.2. Procedimientos y Técnicas

Una vez se completaron los trámites administrativos necesarios en la Escuela de Posgrado, incluyendo la aprobación del proyecto de investigación, se llevó a cabo la búsqueda y recolección de estudios primarios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión relacionados con el tema de estudio. Esta búsqueda se realizó a través de seis buscadores, a saber: Pubmed, Scopus, Embase y Web of Science.

Una vez reunido el conjunto de artículos, se realizó una revisión independiente tanto por el tesista como por un colaborador. En caso de discrepancias, el asesor intervendrá como mediador. Los artículos seleccionados se cargaron en el software Rayyan, y dos autores llevaron a cabo una selección ciega e independiente de los artículos que consideren necesarios para la evaluación. Luego, se cotejaron los resultados obtenidos por los dos autores del estudio, y en caso de discrepancias, se discutió y resolvió con la mediación del asesor. Finalmente, se procedió a evaluar los artículos seleccionados en su totalidad para verificar la información requerida para la extracción de datos. Se siguió los principios de la guía PRISMA ⁽¹⁴⁾ (Anexo 1).

El programa Microsoft Excel 2016 se utilizó para registrar los datos relevantes del estudio. Variables tales como los valores de RDW, los resultados (sobrevivencia global y supervivencia libre de progresión), así como las variables de edad, género, ECOG, DHL, estadiaje, compromiso nodal fueron incluidos.

La evaluación del riesgo de sesgo se llevó a cabo de manera independiente por parte del tesista y un colaborador utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de NOS ⁽²¹⁻²³⁾ (Anexo 2), que comprende cinco dominios. Se utilizó tres grados diferentes (alto riesgo de sesgo, riesgo con algunas preocupaciones y bajo riesgo de sesgo) para evaluar cada aspecto en todos los estudios incluidos. Cualquier discrepancia entre el tesista y el colaborador fue resuelta por el asesor dirimente a través de la discusión.

Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se utilizó la escala NewCastell-Otawa (NOS) adaptada por Hassan-Murad et al para series y reportes de caso ⁽²³⁾. Esta escala se conforma por tres dominios: selección, comprobación, causalidad y reporte.

Plan de análisis de datos

Todos los análisis estadísticos y meta-análisis se llevaron a cabo utilizando el software RevMan (versión: 5.4). El Hazard ratio y el intervalo de confianza del 95% se utilizarán como medida de efecto para los datos de variables cualitativas dicotómicas, y la diferencia de medias y el intervalo de confianza del 95% se utilizan como medida de efecto para los datos cuantitativos, $P \leq .05$ indica significación estadística. Si hay heterogeneidad en los resultados, se adopto el modelo de efectos aleatorios para el análisis; en caso contrario, se utiliza un modelo de efectos fijos. Además, se utilizo el método de Mantel-Haenszel para agrupar los resultados de los estudios y obtener un efecto global. Para el análisis de heterogeneidad entre los estudios incluidos se utilizo la estadística I^2 . También se realizaron análisis de sensibilidad y subgrupos para explorar la posible variabilidad en los resultados según las características de los estudios y los pacientes incluidos. Todo el análisis estadístico se realizó de acuerdo a los estándares metodológicos establecidos en la guía PRISMA actualizada.

La heterogeneidad fue evaluada mediante la prueba Q de Cochran (se considerará estadísticamente significativo a un valor de $p < 0,05$) e I^2 ($>75\%$: alta heterogeneidad; 25-50%: moderada heterogeneidad; $<25\%$: baja heterogeneidad). Para la síntesis cuantitativa se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios por el método de DerSimonian & Laird un metaanálisis de Hazard Ratio ajustados. Los datos fueron procesados en el lenguaje de programación R en la interfaz gráfica RStudio utilizando el paquete meta.

Todo el análisis estadístico se realizó de acuerdo a los estándares metodológicos establecidos en la guía PRISMA actualizada.

Aspectos éticos

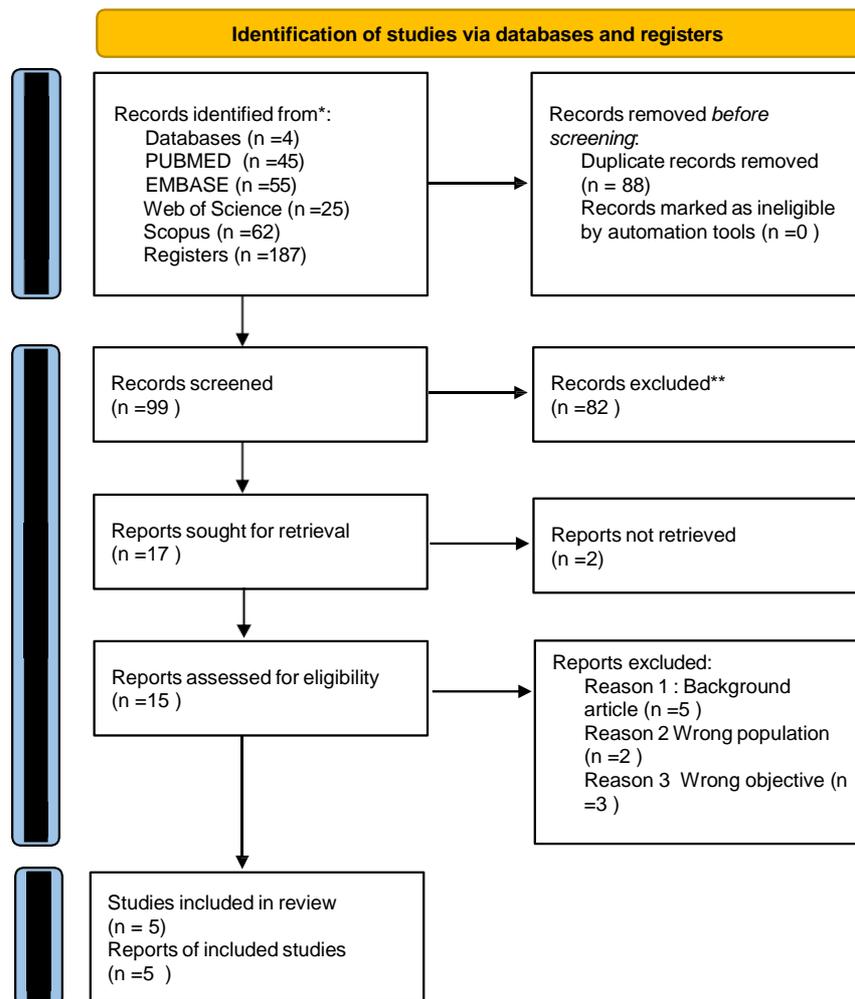
Dado que la presente investigación es secundaria, no se requirió consentimiento informado ya que se utilizaron datos de estudios previamente publicados y los pacientes no son intervenidos directamente.

Po otro lado, no tenemos ningún conflicto de interés, en ese sentido nos propusimos a realizar una revisión sistemática imparcial y libre de cualquier tipo de sesgo, incluyendo el sesgo de publicación. Nos comprometimos a ser transparentes y éticos en nuestra conducta al realizar esta revisión sistemática y hemos seguido los estándares metodológicos de manera rigurosa.

III. RESULTADOS

A. Selección de los estudios

Se obtuvo un total de 187 resultados en la búsqueda sistemática, de los cuales 99 resultaron luego de la eliminación de duplicados. Se excluyeron 82 resultados por título y resumen, y de los 17 estudios resultantes, 12 estudios se excluyeron en la selección a texto completo. De esta manera, 5 estudios se incluyeron en la evaluación cualitativa de revisión sistemática y cuantitativa de meta-análisis (Figura 1).



IV.

Figura 1. Diagrama PRISMA – Selección de los estudios

B. Características de los estudios incluidos

Se identificaron cinco estudios y se incluyeron 848 pacientes. Sólo 1 estudio fue de América Latina. La mediana del RDW fue 14,8 (rango de 14,1 a 15). Cinco estudios con 848 pacientes mostraron una asociación significativa entre RDW y OS (HR: 2,19 [IC 95%: 1,62-2,98, I2: 0%; P=0,45]). En el análisis de sensibilidad, cuando excluimos los resultados de Brady et al. al y Manman Li et al., la heterogeneidad aumentó (I2=17-18%, respectivamente).

Sin embargo, el tamaño del efecto de la asociación no aumentó significativamente. Cuando se analizó el gráfico en embudo, encontramos un posible sesgo de publicación. El tamaño de la muestra no influyó en la heterogeneidad en el análisis de metarregresión.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor	Año	País	Diseño estudio	Tiempo de seguimiento	Tamaño o muestra	Sexo(%Masculino)	Media (SD) o Mediana (IQR) Edad	PUNTO DE CORTE DE RDW	Medida Asociación	Outcome	Variables ajustadas	Resultados	Síntomas B	ECOG-PS>1	EtapaIII/IV	DHL elevado	Compromiso extranodal
Brady E. Beltran ⁽²⁴⁾	2019	Peru	Analítico retrospectivo	5 años	121	Masc : NORMAL RDW : 34 (37%) , RDW elevada 18 (40%) , TOTAL: 52 (44%)	Edad>= 60 : NORMAL RDW 49 (68%) , RDW elevada 29 (64%) , TOTAL 78 (67%)	> 14.6%	HR	OS-RDW	Covariables	RDW elevada : OS HR 2.04 (1.03-4.02) P 0.04	69(59%)	39(33%)	48(41%)	67(58%)	67(57%)

Shujuan Zhou ⁽¹³⁾	2017	China(Hospital of Wenzhou Medical University)	Cohorte retrospectiva	5 años	161	91 (56.5%) masculino	mediana edad = 59 años (18-80 años)	≥ 14.1%	HR	OS-RDW	Covariables	RDW ≥ 14.1 HR- OS 3.062 1.669- 5.619 p<0.001	27(16.8%)	32(19.9%)	95 (59%)	61(37.9%)	32(19.9%)
Vlatka Periša ⁽⁷⁾	2015	Croatia (University Hospital Center Osijek, Osijek)	Analítico retrospectivo	5 años	81	29 (35.8%) masculino	media edad 64 a (52.5-72.5 a)	>15 %	HR	OS-RDW	Covariables	RDW>15% OS (HR 3.654, 95% CI 1.128- 11.836)	44 (54.3%)	19 (23.5%)	52 (64.2%)	37 (45.7%)	NR

Kawa Muhameda min Hasan (25)	2021	IRAK (Nanaka li Hospital)	Analítico retrospectivo	5 años	136	92 (67.6%) masc/fem ratio (1:2.09)	Mediana edad: 51 y (15-81y), 38 pts (27.9%) > 60 y	≥14.85%	HR	OS-RDW	Covariables	High RDW (≥14.85) HR-OS 0.247 1.480 0.762 p= 2.875	88(64.71%)	49 (36.03%)	56(41.18%)	71 (52.21%)	17 (12.5%)
Manman LI(26)	2019	CHINA (First and Second Affiliate d Hospital s of Anhui Medical Universi ty)	Analítico retrospectivo	5 años	349	masc RDW > 14.35: 43(46.23%) <= 14.35: 148(57.81%)	edad > 60: RDW > 14.35: 38(40.86%) <= 14.35: 108(42.19%)	>14.35%	HR	OS-RDW	Covariables	RDW > 14.35% OS- HR 2.123 1.183-3.812 p=0.012	103 (29.51%)	91(26.07 %)	174(49.86%)	146(41.83 %)	86 (24.64%)

C. Evaluación de Riesgo de sesgo

Para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para Estudios de Cohorte. Esta escala comprende tres dominios: selección, comparabilidad y resultado. Los estudios con puntajes ≥ 7 se consideraron de alta calidad.⁽²³⁾.

Medidas resumen: Hazard Ratio ajustado.

D. Síntesis de datos y Metaanálisis

La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba Q de Cochran (se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo) y I² (>75%: alta heterogeneidad; 25-50%: moderada heterogeneidad; <25%: baja heterogeneidad). Para la síntesis cuantitativa, se realizó un metaanálisis de Hazard Ratios ajustados los cuales fueron ponderados siguiendo el método del inverso de la varianza según el modelo de efectos aleatorios, siguiendo el enfoque de DerSimonian & Laird. Además, se aplicó un modelo de efectos fijos. Para este fin, se utilizó la función 'metagen' (Metaanálisis de varianza inversa genérica) del paquete meta. Los datos se procesaron en RStudio versión 4.3.1.

Análisis adicional

Se realizó un análisis de sensibilidad utilizando el método de Leave-One-Out para SG.

Evaluación del sesgo de publicación

Se presentó un gráfico de embudo para los resultados de interés.

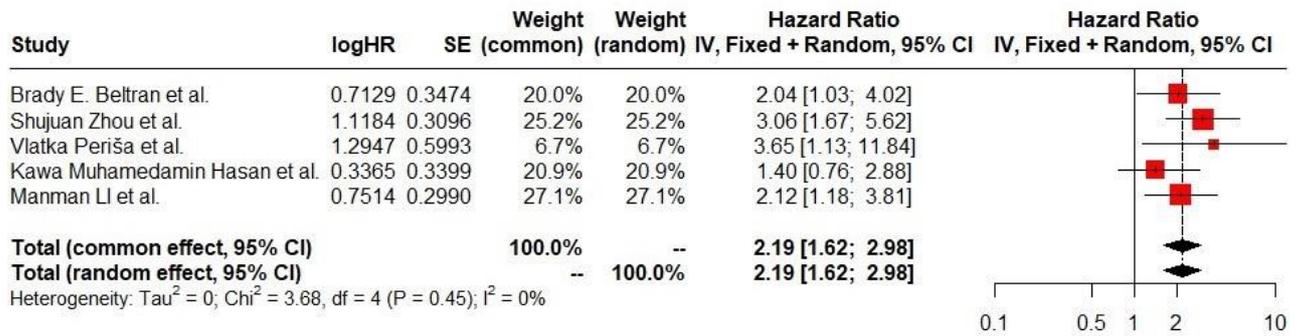


Figura 2 : Meta-analisis para la sobrevida global

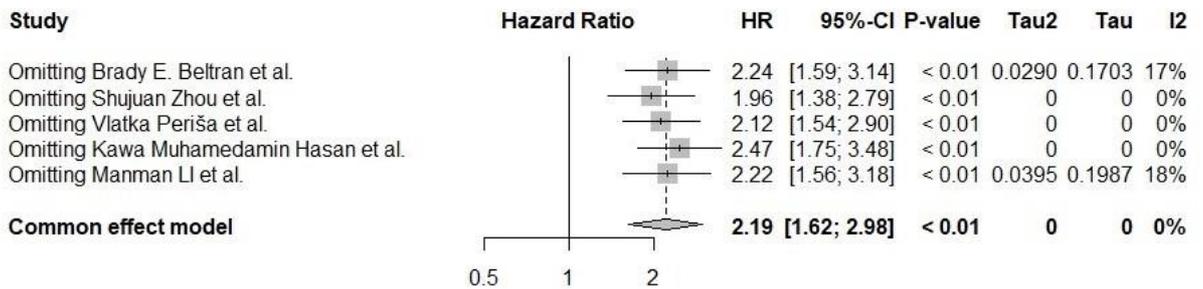


Figure 3 : Análisis sensibilidad para la sobrevida global en LBCGD

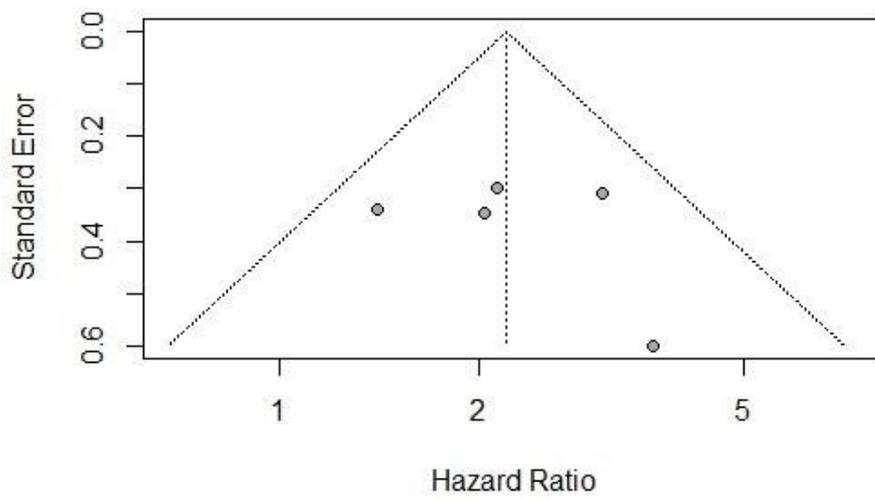


Figura 4 : Funnel plot (grafico de Embudo) para sesgo de publicación para sobrevida global

IV. DISCUSIÓN

En este estudio, hemos demostrado que un alto ancho de distribución eritrocitaria (RDW) es un factor pronóstico significativo para la supervivencia global (SG) en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCGB). Estos hallazgos están alineados con la literatura previa, que también identifica al RDW como un marcador pronóstico en diversas neoplasias hematológicas, incluyendo leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple^(9,12,26-29). Sin embargo, la mayoría de los estudios que analizamos fueron realizados fuera de América Latina, lo que podría limitar la aplicabilidad directa de estos resultados a esta región, dado que las características genéticas y ambientales pueden influir en los desenlaces clínicos.⁽³⁰⁻³²⁾

Uno de los desafíos significativos que enfrentamos fue la variabilidad en los puntos de corte utilizados para RDW en los estudios revisados. Esta heterogeneidad no solo complica la comparación directa entre estudios, sino que también puede afectar la precisión de RDW como marcador pronóstico. Si bien es cierto, existió una variabilidad entre el punto de corte de RDW, el rango fue entre 14.1 a 15, lo cual demuestra que no hay una variabilidad extrema en los estudios y son acorde a los estándares de los valores de un hemograma normal a nivel internacional. Por lo tanto, establecer un punto de corte estandarizado para RDW en el contexto del LDCGB es una necesidad para mejorar la consistencia de la investigación futura, y este es el primer paso para estudios posteriores en diferentes contextos. Se identificaron cinco estudios y se incluyeron 848 pacientes, donde no hubo consenso que sexo predominaba con diagnóstico de DLBCL, con una mediana de edad de 59-64 años en la mayoría de los estudios incluidos. Y es importante mencionarlo porque algunos estudios han demostrado que el sexo femenino es un indicador de pronóstico favorable para la supervivencia general en pacientes con DLBCL tratados con regímenes que contienen rituximab.⁽³³⁾

Sólo 1 estudio fue de América Latina, lo cual supone que debemos tener un consenso y data actualizada de pacientes en estos países. La mediana del

RDW fue 14,8 (rango de 14,1 a 15). No se encontró un consenso en el punto de corte en los estudios analizados .

Los 5 estudios mostraron una asociación significativa entre RDW y OS (HR: 2,19 [IC 95 %: 1,62-2,98, I2: 0 %; P = 0,45]). Aunque los mecanismos exactos por los cuales un RDW elevado se asocia con un pronóstico desfavorable en LDCGB no están completamente esclarecidos, se propone que la inflamación sistémica y el estrés oxidativo juegan roles clave en este proceso (10,34,35). El RDW podría reflejar un entorno inflamatorio crónico que propicia la progresión tumoral, ya que se ha observado que niveles altos de RDW están correlacionados con marcadores de inflamación como la proteína C reactiva^(10,36–38). El RDW elevado puede atribuirse a la alteración de la eritropoyesis y a los cambios en la maduración de los glóbulos rojos. Además, la alteración en el mecanismo de absorción y metabolismo del hierro observada también contribuye a aumentar el nivel de RDW , y este aumento se considera un punto de inflexión en la relación entre la inflamación y el peor pronóstico de los sujetos que padecen LDCBG ^(39,40). Estudios mecanísticos adicionales son necesarios para entender estas relaciones y determinar si el RDW podría ser utilizado no solo como marcador pronóstico, sino también como un objetivo terapéutico potencial

En conclusión, aunque nuestros resultados refuerzan el potencial del RDW como un marcador pronóstico en el LDCGB, es importante interpretar estos hallazgos con cautela debido a las limitaciones señaladas. Además, encontramos indicios de un posible sesgo de publicación en los estudios analizados, lo que sugiere que resultados positivos han sido reportados con mayor frecuencia que los negativos. Esto es un sesgo común en la literatura médica que puede distorsionar la percepción de la eficacia de RDW como marcador pronóstico. Por tanto, es crucial que futuras investigaciones incluyan tanto estudios con resultados positivos como negativos, para proporcionar una visión más equilibrada . La estandarización de los puntos de corte y la inclusión de estudios con poblaciones latinoamericanas son pasos esenciales para validar estos hallazgos y mejorar su aplicabilidad clínica. A largo plazo, integrar RDW con otros marcadores biológicos podría

ofrecer un enfoque más robusto para la estratificación del riesgo y la planificación del tratamiento en pacientes con LDCGB.

V. CONCLUSIONES

Nuestro estudio encontró que el RDW es un factor pronóstico relevante para la SG en pacientes con LBDCG. La principal limitación fue la inconsistencia de los valores de corte para el RDW en los diferentes estudios incluidos, lo que sugiere la necesidad de estandarizar este punto de corte para futuras investigaciones.

VI. LIMITACIONES

A pesar de la búsqueda exhaustiva en varias bases de datos y la aplicación de los criterios estrictos de exclusión e inclusión, es posible que algunos estudios relevantes no hayan sido incorporados o identificados para el análisis de datos. Se encontraron pocos estudios latinoamericanos. Existió heterogeneidad de algunas covariables y heterogeneidad del valor y punto de corte de RDW. Además dado que la mayoría de los estudios realizados se realizaron en determinadas regiones geográficas sobre todo en países europeo y asiáticos, la generalización de estos datos deben ser tomados con cautela.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuchs D, Schmitt CA. Editorial: critical issues in lymphoma management. memo [Internet]. 2019 [citado el 22 de septiembre de 2023];12(1):1–1. doi:10.1007/s12254-019-0480-y
2. Chen Y, Zhang Z, Fang Q, Jian H. Prognostic impact of platelet-to-lymphocyte ratio on diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2019;19:245. doi:10.1186/s12935-019-0962-3
3. Coiffier B, Lepage E, Briere 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. doi:10.1056/NEJMoa011795
4. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503–11. doi:10.1038/35000501
5. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373–80. doi:10.1200/JCO.2009.26.2493
6. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* [Internet]. 2020 [citado el 2 de mayo de 2024];135(23):2041–8. doi:10.1182/blood.2019002729
7. Periša V, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Knezović A, Periša I, Barbić J. Red blood cell distribution width as a simple negative prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Croat Med J* [Internet]. 2015 [citado el 25 de septiembre de 2023];56(4):334–43. doi:10.3325/cmj.2015.56.334
8. Bento L, Díaz-López A, Barranco G, Martín-Moreno AM, Baile M, Martín A, et al. New prognosis score including absolute lymphocyte/monocyte ratio, red blood cell distribution width and beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: Spanish Lymphoma Group Experience (GELTAMO). *Br J Haematol*. 2020;188(6):888–97. doi:10.1111/bjh.16263

9. Podhorecka M, Halicka D, Szymczyk A, Macheta A, Chocholska S, Hus M, et al. Assessment of red blood cell distribution width as a prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2016;7(22):32846–53. doi:10.18632/oncotarget.9055
10. Ai L, Mu S, Hu Y. Prognostic role of RDW in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2018;18:61. doi:10.1186/s12935-018-0558-3
11. Miao Y, Zhou X-H, Guo J-J, Sun Q, Shi K, Wu J, et al. Association of red blood cell distribution width and outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer Med [Internet]*. 2019 [citado el 25 de septiembre de 2023];8(6):2751–8. doi:10.1002/cam4.2155
12. Zhou D, Xu P, Peng M, Shao X, Wang M, Ouyang J, et al. Pre-treatment red blood cell distribution width provides prognostic information in multiple myeloma. *Clin Chim Acta*. 2018;481:34–41. doi:10.1016/j.cca.2018.02.009
13. Zhou S, Fang F, Chen H, Zhang W, Chen Y, Shi Y, et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncotarget [Internet]*. 2017 [citado el 22 de septiembre de 2023];8(25):40724–31. doi:10.18632/oncotarget.16560
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
15. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology A Proposal for Reporting. *JAMA [Internet]*. 2000 [citado el 2 de mayo de 2024];283(15):2008–12. doi:10.1001/jama.283.15.2008
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology [Internet]*. 2009 [citado el 2 de mayo de 2024];62(10):e1–34. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
17. Philip Rothman J, Burcharth J, Pommergaard H-C, Viereck S, Rosenberg J. Preoperative Risk Factors for Conversion of Laparoscopic Cholecystectomy to Open Surgery - A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Dig Surg*. 2016;33(5):414–23. doi:10.1159/000445505
18. Ambe PC, Köhler L. Is the Male Gender an Independent Risk Factor for Complication in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis? *Int Surg*. 2015;100(5):854–9. doi:10.9738/INTSURG-D-14-00151.1
19. Tsimberidou A-M, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Janku F, Naing A, et al. Long-term overall survival and prognostic score predicting survival: the IMPACT study in precision medicine. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):145. doi:10.1186/s13045-019-0835-1

20. Progression-Free Survival - MeSH - NCBI [Internet]. [citado el 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2028165>
21. Luchini C, Stubbs B, Solmi M, Veronese N. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World Journal of Meta-Analysis* [Internet]. 2017 [citado el 25 de septiembre de 2023];5(4):80–4. doi:10.13105/wjma.v5.i4.80
22. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [citado el 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
23. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(2):60–3. doi:10.1136/bmjebm-2017-110853
24. Beltran BE, Paredes S, Castro D, Cotrina E, Sotomayor EM, Castillo JJ. High Red Cell Distribution Width is an Adverse Predictive and Prognostic Factor in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Chemoimmunotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(9):e551–7. doi:10.1016/j.clml.2019.06.005
25. Hasan KM, Elmehedany AY. Prognostic value of absolute lymphocyte/monocyte ratio, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Cellular and Molecular Biology* [Internet]. 2021 [citado el 2 de mayo de 2024];67(3):61–8. doi:10.14715/cmb/2021.67.3.8
26. Li M, Xia H, Zheng H, Li Y, Liu J, Hu L, et al. Red blood cell distribution width and platelet counts are independent prognostic factors and improve the predictive ability of IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1084. doi:10.1186/s12885-019-6281-1
27. Chen J, Wu Y, Zhao H, Ruan G, Qin S. Ratio of hemoglobin to red cell distribution width: an inflammatory predictor of survival in AIDS-related DLBCL. *Front Immunol*. 2024;15:1354325. doi:10.3389/fimmu.2024.1354325
28. Mao X-L, Xi Y-M, Li Z-J, Jia M-F, Li M, Wang L-N, et al. Higher red blood cell distribution width at diagnose is a simple negative prognostic factor in chronic phase-chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(10):e24003. doi:10.1097/MD.00000000000024003
29. Luo H, Quan X, Song X-Y, Zhang L, Yin Y, He Q, et al. Red blood cell distribution width as a predictor of survival in nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [citado el 24 de marzo de 2024];8(54):92522–35. doi:10.18632/oncotarget.21439
30. Riedl J, Posch F, Königsbrügge O, Lötsch F, Reitter E-M, Eigenbauer E, et al. Red Cell Distribution Width and Other Red Blood Cell Parameters in Patients with Cancer: Association with Risk of Venous Thromboembolism

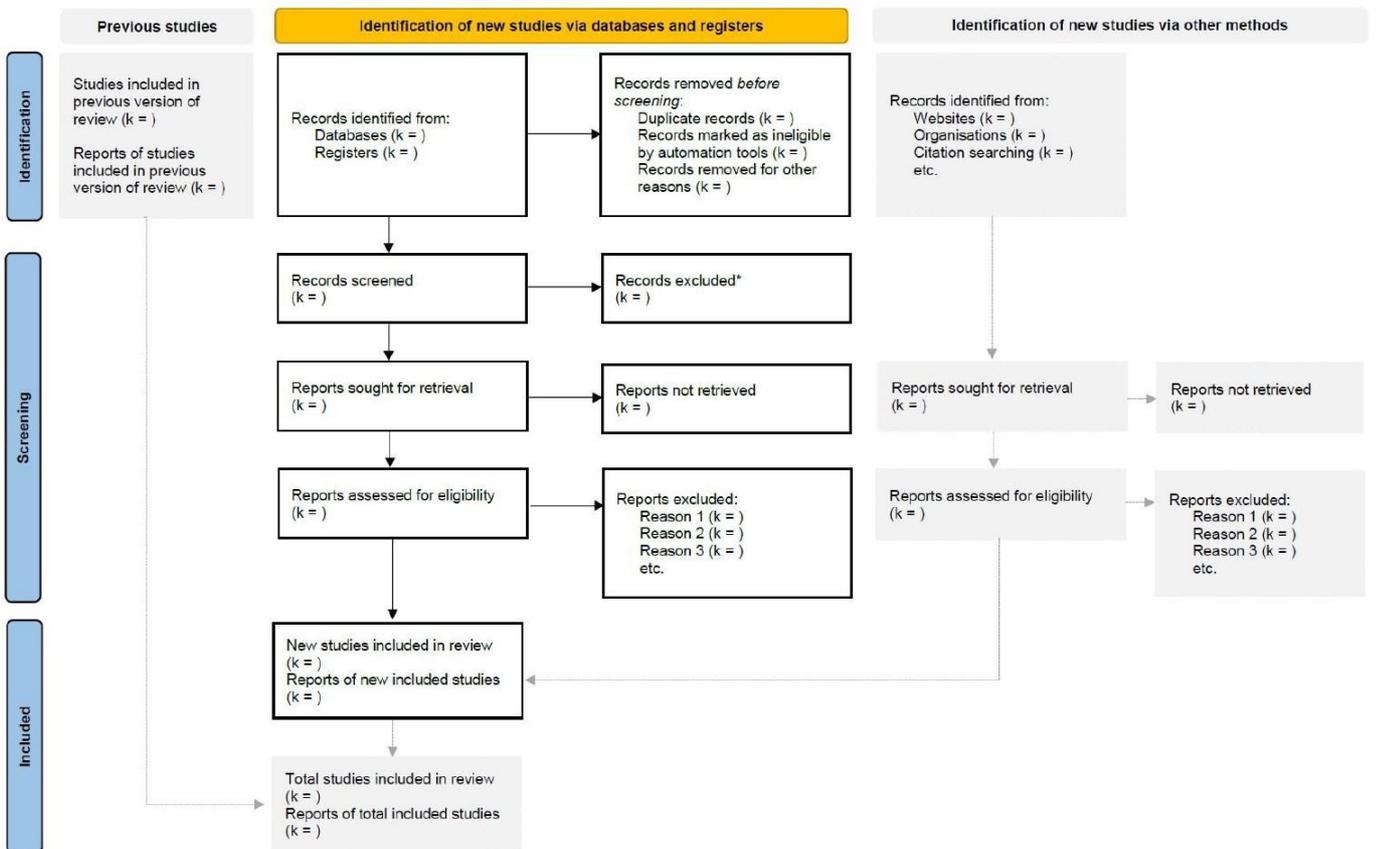
and Mortality. PLoS One [Internet]. 2014 [citado el 24 de marzo de 2024];9(10):e111440. doi:10.1371/journal.pone.0111440

31. Herraiez I, Bento L, Del Campo R, Sas A, Ramos R, Ibarra J, et al. Prognostic Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 [citado el 24 de marzo de 2024];12(11):3262. doi:10.3390/cancers12113262
32. PROGNOSTIC VALUE OF RED CELL DISTRIBUTION WIDTH AT DIAGNOSIS (RDW) IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA - Raya - 2021 - Hematological Oncology - Wiley Online Library [Internet]. [citado el 24 de marzo de 2024]. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.51_2881
33. Huang D, Berglund M, Damdimopoulos A, Antonson P, Lindskog C, Enblad G, et al. Sex- and Female Age-Dependent Differences in Gene Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma—Possible Estrogen Effects. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 [citado el 2 de mayo de 2024];15(4):1298. doi:10.3390/cancers15041298
34. Ananthaseshan S, Bojakowski K, Sacharczuk M, Poznanski P, Skiba DS, Prah Wittberg L, et al. Red blood cell distribution width is associated with increased interactions of blood cells with vascular wall. *Sci Rep* [Internet]. 2022 [citado el 24 de marzo de 2024];12(1):13676. doi:10.1038/s41598-022-17847-z
35. Ellingsen TS, Lappegård J, Skjelbakken T, Brækkan SK, Hansen J-B. Impact of red cell distribution width on future risk of cancer and all-cause mortality among cancer patients – the Tromsø Study. *Haematologica* [Internet]. 2015 [citado el 24 de marzo de 2024];100(10):e387–9. doi:10.3324/haematol.2015.129601
36. Zvetkova E, Fuchs D. Medical significance of simultaneous application of red blood cell distribution width (RDW) and neopterin as diagnostic/prognostic biomarkers in clinical practice. *Pteridines* [Internet]. 2017 [citado el 24 de marzo de 2024];28(3–4):133–40. doi:10.1515/pterid-2017-0021
37. Hirahara N, Tajima Y, Fujii Y, Kaji S, Yamamoto T, Hyakudomi R, et al. Comprehensive Analysis of Red Blood Cell Distribution Width as a Preoperative Prognostic Predictor in Gastric Cancer. *Anticancer Research* [Internet]. 2019 [citado el 24 de marzo de 2024];39(6):3121–30. doi:10.21873/anticancer.13448
38. Liu X, Bai Y, Liu Y, Li W, Cui Y, Xu J, et al. Correlation between red blood cell distribution width/platelet count and prognosis of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Research* [Internet]. 2023 [citado el 24 de marzo de 2024];58(4):187–93. doi:10.5045/br.2023.2023156
39. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015;100(1):124–32. doi:10.3324/haematol.2014.112813

40. Hu L, Li M, Ding Y, Pu L, Liu J, Xie J, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016 [citado el 19 de mayo de 2023];8(9):16027–35. doi:10.18632/oncotarget.13784

Anexos

Anexo 1
Diagrama de flujo de selección de los estudios (PRISMA, 2020)



Anexo 2

Dominios a evaluar en el riesgo de sesgo para Escala Newcastle-Ottawa (NOS)

El riesgo de sesgo de los 12 estudios se evaluará mediante la Escala Newcastle-Ottawa (NOS). La escala NOS se utiliza en estudios cohortes, dependiendo de la naturaleza de cada estudio. Luego los datos se ingresan en el programa Review Manager 5.2, creado por la herramienta de extensión colaborativa Cochrane para revisiones sistemáticas utilizando 3 secciones; selección, comparación y puntaje. La mayoría de los estudios revisados concluyen que hubo una selección, comparación y resultado adecuados con bajo riesgo de sesgo.

Cada dominio se evalúa como "Bajo riesgo de sesgo", "Riesgo con algunas preocupaciones" o "Alto riesgo de sesgo".

La evaluación del riesgo de sesgo en cada dominio se utiliza para determinar la calidad general de la evidencia del estudio.

Anexo 3

La estrategia de búsqueda se elaborará en base a:

Población:

("Lymphoma"[Mesh] OR "Lymphoma"[TIAB] OR "Lymphoma"[OT] OR "Lymphoma"[All Fields] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[OT] OR "Diffuse large B cell lymphoma"[All Fields] OR "DLBCL"[All Fields] OR "Diffuse large B cell lymphoma"[TIAB] OR "DLBCL"[TIAB] OR "Diffuse large B cell lymphoma"[OT] OR "DLBCL"[OT])

Intervención:

("red blood cell distribution width"[All Fields] OR "red cell distribution width"[All Fields] OR "red blood cell volume distribution width"[All Fields] OR "red cell volume distribution width"[All Fields] OR "RDW"[All Fields] OR "Erythrocyte Indices"[Mesh] OR "Erythrocyte Indices"[OT] OR "Erythrocyte Indices"[TIAB])

Resultados:

- "Survival" OR "Progression-Free Survival" OR "Rate, Survival" OR ((overall survival) OR (progression free survival) OR (progression free) OR (progression free survival) OR (progression-free survival))

Expresión de búsqueda:

Pubmed

("Lymphoma"[Mesh] OR "Lymphoma"[TIAB] OR "Lymphoma"[OT] OR "Lymphoma"[All Fields] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[OT] OR "Diffuse large B cell lymphoma"[All Fields] OR "DLBCL"[All Fields] OR "Diffuse large B cell lymphoma"[TIAB] OR "DLBCL"[TIAB] OR "Diffuse large B cell lymphoma"[OT] OR "DLBCL"[OT]) AND ("red blood cell distribution width"[All Fields] OR "red cell distribution width"[All Fields] OR "red blood cell volume distribution width"[All Fields] OR "red cell volume distribution width"[All Fields] OR "RDW"[All Fields] OR "Erythrocyte Indices"[Mesh] OR "Erythrocyte Indices"[OT] OR "Erythrocyte Indices"[TIAB])

EMBASE

('diffuse large b cell lymphoma'/exp OR 'dlbcl' OR 'diffuse large b cell lymphoma' OR 'intravascular large b cell lymphoma' OR 'large b cell diffuse lymphoma' OR 'lymphoma, large b-cell, diffuse' OR dlbcl OR 'lymphoma'/exp OR 'adeno lymphoma' OR 'adenolymphoma' OR 'cystadenoma lymphomatosum' OR 'lymph node tumor' OR 'lymph node tumour' OR 'lymphocytic tumor' OR 'lymphocytic tumour' OR 'lymphoid malignancies' OR 'lymphoid malignancy' OR 'lymphoma' OR 'lymphoma, adeno' OR 'lymphomas' OR 'malignant lymphoid neoplasm' OR 'malignant lymphoid neoplasms' OR 'malignant lymphoma') AND ('red blood cell distribution width'/exp OR 'rdw (red blood cell distribution width)' OR 'rdw (red blood cell distribution width)' OR 'rdw-cv (red blood cell distribution width)' OR 'rdw-sd (red blood cell distribution width)' OR 'erythrocyte distribution width' OR 'red blood cell distribution width')

SCOPUS

(TITLE-ABS-KEY ("Lymphoma" OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" OR "Diffuse large B cell lymphoma" OR "DLBCL") AND TITLE-ABS-KEY ("red blood cell distribution width" OR "RDW" OR "Erythrocyte Indices"))

WOS

(TS= ("Lymphoma" OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" OR "Diffuse large B cell lymphoma" OR "DLBCL")) AND TS= ("red blood cell distribution width" OR "RDW" OR "Erythrocyte Indices")

En base a esta estrategia de búsqueda adaptaremos a las otras bases de datos electrónicas.