

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**IMPACTO DE LA REACTIVACIÓN POR HERPESVIRUS EN EL
DESENLACE DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE ESTIRPE
T DE UN INSTITUTO ESPECIALIZADO, 2015-2020**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

CRIADO MARTINEZ SEBASTIAN AROM

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE

MÉDICO CIRUJANO

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

DR. DANIEL ENRIQUEZ-VERA

ORCID: 0000-0002-0855-8936

TESISTA

CRIADO MARTINEZ SEBASTIAN AROM

ORCID: 0000-0003-4374-7617

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

PREVENCIÓN Y CONTROL DEL CÁNCER

AGRADECIMIENTO

A mi familia, por su apoyo incondicional para conseguir mis objetivos. A Sofía, por impulsarme cada día a ser mejor. A mi asesor, por su paciencia y ser un motivador de alcanzar la excelencia académica.

DEDICATORIA

A mis padres, gracias a ellos este trabajo no podría ser concebido.

RESUMEN

Introducción: El Linfoma no Hodgkin de estirpe T acoge un subgrupo del Linfoma no Hodgkin que abarca el 10-15% de esta patología. En esta población de pacientes es común la presencia de la infección por virus herpes entre 28,2% a 31,9%, sin embargo, no se ha definido su impacto en la supervivencia a mediano plazo o pronóstico de los pacientes. **Objetivo:** identificar la asociación entre la reactivación de Herpes virus y la supervivencia en pacientes con Linfoma no Hodgkin de estirpe de un instituto especializado, 2015-2020. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal de cohortes que incluyó una muestra total de 281 participantes dividido en 269 no expuestos y 12 expuestos. **Resultados:** La mediana de seguimiento fue 60 meses. La mediana de supervivencia en el grupo de no expuestos fue de 20,3 (16,1 – 28,7) meses y en el grupo con herpes fue de 18,3 (6,4 - NA) meses, sin diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor 0,2). Se encontró que la mediana de supervivencia según el tipo de reactivación de herpes fue significativamente distinta entre grupos (p-valor 0,021), al igual que la supervivencia según el tipo de linfoma donde el grupo de pacientes con ATL tuvo una menor mediana de supervivencia (6,7 meses frente a 42,3 meses) con un p-valor <0,001. **Conclusiones:** Se observaron diferencias en la sobre supervivencia según el tipo de reactivación presentada y el tipo de linfoma diagnosticado. La reactivación del herpes tuvo un impacto en la respuesta post quimioterapia, sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia a los 60 meses de seguimiento.

Palabras Clave: *Herpesvirus, linfoma no hodgkin, Herpes*

ABSTRACT

Introduction: The non-Hodgkin lymphoma of T cells include a subgroup that incorporate the 10-15% of this pathology. In this population of patients, is common the infection of herpes virus between 28,2% to 31,9%. Nevertheless, its impact in the survival at medium term was not defined. **Objective:** To identify the impact of the reactivation of Herpesvirus in the outcome of patients with non-Hodgkin lymphoma of T cells from an specialized institute, 2015-2020. **Materials and Methods:** Observational, retrospective, longitudinal of cohorts that included a sample of 281 participants divided in 269 controls and 12 cases. **Results:** The median of following were 60 months. The median of survival in the exposed group was 20,3 (16,1-28,7) months and the herpes group was 18,3 (6,4-NA) months, without significant differences between groups (p-value 0,2). The median of survival by the type of reactivation of herpes was distinct between groups (p-value 0,021). The group of patients with ATL has a lower median of survival (6,7 months compared to 42,3 months) with a p-value of <0,001. **Conclusions:** Differences were observed in the survival by the type of reactivation presented and the type of diagnosed lymphoma. The reactivation of herpes had an impact in the post chemotherapy response, nevertheless there was not differences in the survival at 60 months of following.

Key words: *Herpesvirus, Non-hodgkin lymphoma, Herpes.*

INTRODUCCIÓN

El Linfoma no Hodgkin de estirpe T acoge un subgrupo del Linfoma no Hodgkin que abarca el 10-15% de esta patología. En esta población de pacientes es común la presencia de la infección por virus herpes entre 28,2% a 31,9%, sin embargo, no se ha definido su impacto en la supervivencia a mediano plazo o pronóstico de los pacientes. A nivel global, el Linfoma no Hodgkin es uno de los quince principales cánceres con una incidencia durante el año 2020 de 544 mil casos.

La reactivación del Herpesvirus en pacientes con linfoma se ha descrito en la literatura, mostrándose una incidencia del 11,1%, siendo aún mayor en pacientes con linfocitopenia y durante los ciclos de quimioterapia. De igual forma, se ha observado que la quimioterapia inmunosupresora eleva el riesgo en casi 3 veces de sufrir reactivación por el virus de Herpes Zóster.

En la actualidad, no se han reportado estudios que evalúen el impacto de la reactivación del virus herpes en el desenlace final de pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T. Si bien la profilaxis antiviral se encuentra establecida en la práctica diaria y la vacunación preventiva contraindicada, no existe evidencia consolidada sobre su rol exacto en la supervivencia de estos pacientes a pesar de existir estudios que describen sobre su impacto en la inmunidad antitumoral.

Este estudio incluye cinco capítulos. El primero se enfoca en la problemática, objetivos del estudio y justificación. El segundo capítulo expone la literatura e investigaciones existentes sobre la problemática. El tercer capítulo detalla la metodología empleada, el análisis estadístico y procesamiento de datos. El cuarto capítulo describe y expone los resultados y se discuten los hallazgos más relevantes en base a estudios publicados. Por último, en el quinto capítulo se desarrollan las conclusiones y recomendaciones del estudio.

ÍNDICE

CARÁTULA	I
ASESOR Y TESISISTA	II
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	III
RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
INTRODUCCIÓN	VIII
ÍNDICE	IX
INFORME ANTIPLAGIO	XI
LISTA DE TABLAS	XIII
LISTA DE FIGURAS	XIV
LISTA DE ANEXOS	XV
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.2.1 GENERAL	2
1.2.2 ESPECÍFICOS	2
1.3 JUSTIFICACIÓN	3
1.4 DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO	4
1.4.1. Delimitación espacial	4
1.4.2. Delimitación temporal	4
1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.6 OBJETIVOS	4
1.6.1. GENERAL	4
1.6.2. ESPECÍFICOS	5
1.7 PROPÓSITO	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	6
2.2 BASES TEÓRICAS	8
2.3 MARCO CONCEPTUAL	9
2.4 HIPÓTESIS	9
2.4.1 HIPÓTESIS GENERAL	9
2.5 VARIABLES	9

2.6	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TERMINOS	10
	CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	12
3.1	DISEÑO METODOLÓGICO	12
3.1.1	TIPO DE INVESTIGACIÓN	12
3.1.2	NIVEL DE INVESTIGACIÓN	12
3.2	POBLACIÓN Y MUESTRA	12
3.3	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	13
3.4	DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	13
3.5	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	14
3.6	ASPECTOS ÉTICOS	14
	CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	16
4.1	RESULTADOS	16
4.2	DISCUSIÓN	26
	CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	30
5.1	CONCLUSIONES	30
5.2	RECOMENDACIONES	30
	BIBLIOGRAFIA	32
	ANEXOS	35

INFORME ANTIPLAGIO

TESIS - SEBASTIAN AROM CRIADO MARTINEZ

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Privada San Juan Bautista Trabajo del estudiante	4%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	4%
3	repositorio.upsjb.edu.pe Fuente de Internet	3%
4	www.cancer.gov Fuente de Internet	1%
5	medicinavirtual.uas.edu.mx Fuente de Internet	<1%
6	Submitted to Universidad de Alcalá Trabajo del estudiante	<1%
7	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1%
8	repositorio.uap.edu.pe Fuente de Internet	<1%
9	repositorio.usmp.edu.pe Fuente de Internet	



INFORME DE VERIFICACIÓN DE SOFTWARE ANTIPLAGIO

FECHA: 04-04-24

NOMBRE DEL AUTOR (A) / ASESOR (A):

Sebastian Arom Criado Martinez / Daniel Enriquez Vera

TIPO DE PROINVESTIGACIÓN:

- PROYECTO ()
- TRABAJO DE INVESTIGACIÓN ()
- TESIS (X)
- TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL ()
- ARTICULO ()
- OTROS ()

INFORMO SER PROPIETARIO (A) DE LA INVESTIGACIÓN VERIFICADA POR EL SOFTWARE ANTIPLAGIO TURNITIN, EL MISMO TIENE EL SIGUIENTE TÍTULO: _____

Impacto de la reactivación por Herpesvirus en el desarrollo de
pacientes con Linfoma no Hodgkin de estrupo T de un instituto
Especializado, 2015-2020

CULMINADA LA VERIFICACIÓN SE OBTUVO EL SIGUIENTE PORCENTAJE: 14 %

Conformidad Autor:

Criado

Nombre: Sebastian Arom Criado Martinez

DNI: 71726762

Huella:



GYT-FR-64

Conformidad Asesor:

Enriquez

Nombre: Daniel Enriquez Vera

DNI: 45042385

V.1

14/02/2020

LISTA DE TABLAS

TABLA 1.	Características sociodemográficas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.	19
TABLA 2.	Características clínico-patológicas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.	20
TABLA 3.	Características terapéuticas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.	21
TABLA 4.	Supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.	22
TABLA 5.	Supervivencia según las características de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.	23

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1.** Flujograma de revisión de historias clínicas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020. 18
- FIGURA 2.** Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia tras la reactivación de Herpesvirus de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020. 24
- FIGURA 3.** Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia según tipo de reactivación de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020. 25
- FIGURA 4.** Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia en pacientes con leucemia / linfoma de células T del adulto de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020. 26

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1.	Operacionalización de variables	35
ANEXO 2.	Instrumento de recolección de datos	40
ANEXO 3.	Matriz de consistencia	43
ANEXO 4.	Aprobación ética por CIEI–UPSJB	47
ANEXO 5.	Permiso institucional	48
ANEXO 6.	Validez del instrumento por juicio de expertos	49

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Linfoma no Hodgkin de estirpe T acoge un subgrupo del Linfoma no Hodgkin que abarca el 10-15% de esta patología. Se caracteriza por su posibilidad de incluirse en subtipos dependiendo de la población celular malignizada y por su capacidad de invadir distintos órganos, contrastando entre patología indolente y agresiva.⁽¹⁾ En esta población de pacientes es común la presencia de la infección por virus herpes entre 28,2% a 31,9%, sin embargo, no se ha definido su impacto en la supervivencia a mediano plazo o pronóstico de los pacientes.⁽²⁾

A nivel global, el Linfoma no Hodgkin es uno de los quince principales cánceres con una incidencia durante el año 2020 de 544 mil casos. Asimismo, se han reportado 259 mil fallecidos por esta patología, manteniendo una mortalidad del 27%. Asia es el país con mayor cantidad de diagnósticos en base a 241 mil casos expuestos, por lo que presentan la mayor mortalidad mundial con 133 mil fallecidos.⁽³⁾ Se ha observado que hasta un 11,1% de pacientes desarrollarán reactivación por virus de Herpes Zoster durante el curso de su enfermedad, siendo mayor el riesgo en aquellos quienes reciben terapia inmunosupresora.⁽⁴⁾

En América del sur se ha estimado una incidencia de 28 mil nuevos casos durante el año 2020, en América Central 8,9 mil casos y en el Caribe 2,8 mil casos. En las tres regiones se observó una mortalidad entre el 26% y 30%, sin embargo, esta cifra se encuentra subestimada debido a falta de registros en Latinoamérica. La prevalencia acumulada entre los años 2015 a 2020 en América Latina y el Caribe fue de 112 mil casos.⁽³⁾

En el Perú, se ha mostrado una incidencia de 69 mil nuevos casos de cáncer con una mortalidad de 34 mil fallecidos por año, posicionándose el Linfoma no Hodgkin como la sexta neoplasia más frecuente en nuestro país con un reporte de 3,216 casos durante el año 2020.⁽³⁾ Según el último reporte epidemiológico del “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas” (INEN),

el Linfoma no Hodgkin es el cuarto cáncer más frecuente en el nosocomio con una prevalencia de 610 casos en el año 2018 y 616 casos en el año 2019.⁽⁵⁾

Recientemente, se ha reportado que la reactivación por herpes virus podría tener un impacto positivo en el pronóstico de los pacientes, al potenciar la inmunidad celular de tipo citotóxico en pacientes con Linfoma no Hodgkin de estirpe T, específicamente en pacientes con Linfoma de células T del adulto.⁶ Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo identificar el impacto de la reactivación por Herpes virus en el desenlace de pacientes con Linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1 GENERAL

¿Cuál es el impacto de la reactivación por Herpes virus en el desenlace de pacientes con Linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020?

1.2.2 ESPECÍFICOS

- ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020
- ¿Cuáles son las características clínico-patológicas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020?
- ¿Cuál es la prevalencia y severidad de reactivación del Herpes virus en de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020?
- ¿Cuál es el impacto de la reactivación del herpes virus en la tasa de supervivencia y supervivencia global de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020?

1.3 JUSTIFICACIÓN

El presente estudio busca generar información sobre la prevalencia de reactivación, uso de profilaxis antiviral y evaluación de los resultados de los pacientes con estas patologías. El estudio aporta información preliminar que justifique la evaluación del microambiente tumoral de pacientes con infección por herpes virus, en búsqueda de marcadores de reactivación de la respuesta inmune de linfocitos CD8. Por otro lado, generará evidencia preliminar sobre la efectividad de la profilaxis antiviral y cuestionar su uso en pacientes con esta patología.

Este estudio pretende aportar datos que ayuden en la modificación de la terapéutica instaurada sobre los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T en base a datos actualizados sobre la población afectada por una infección por herpes virus. Ello debido que al ser una infección que afecta frecuentemente a los pacientes con neoplasias hematológicas en quimioterapia activa, podría generar complicaciones que afecten la continuidad de la terapia y el resultado final.

La aplicabilidad de los resultados mejorará el desenlace de los pacientes, pudiendo además brindar información en base a evidencia científica sobre su patología. Por ello, podrá ampliar la oferta de un manejo integral.

Al momento no existen estudios sobre la supervivencia en esta población a nivel nacional, por lo tanto, este estudio pretende aportar datos que demuestren lo mencionado, observando el impacto sobre la supervivencia y sirviendo así de precedente para futuros estudios en la línea de investigación. El INEN acoge una gran proporción de pacientes con esta neoplasia al ser un centro de referencia nacional, siendo ideal para el estudio de la supervivencia asociada a la reactivación del Herpes virus.

La viabilidad del estudio está dada por la digitalización de las historias clínicas que facilita la búsqueda de pacientes, asimismo no será necesario el seguimiento de pacientes a futuro ni la aplicación del consentimiento

informado al ser un estudio que contempla revisión del historial médico y no requiere de información personal.

1.4 DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

1.4.1. Delimitación espacial

La presente investigación se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas ubicado en el distrito de Surquillo, Lima-Perú.

1.4.2. Delimitación temporal

El estudio contempló la temporalidad entre el año 2015 y 2020.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Dentro de las limitaciones encontradas se encuentra la escasa proporción de investigaciones sobre el tema a nivel nacional que permita contrastar los resultados obtenidos. Por otra parte, al no tomarse todos los factores de riesgo reportados en los antecedentes, podría disminuirse la identificación de variables importantes en la población de estudio, además, al ser de temporalidad retrospectiva, el diseño de estudio no permitirá identificar causalidad. En otro sentido, las historias clínicas incompletas favorecerían la pérdida muestral, por lo que se implementó definiciones precisas para delimitar adecuadamente las variables de estudio. Asimismo, se generaron horarios específicos que permitió extraer datos del sistema de acuerdo a la disponibilidad proporcionada por el Hospital.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1. GENERAL

Identificar el impacto de la reactivación por Herpesvirus en el desenlace de pacientes con Linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

1.6.2. ESPECÍFICOS

- Establecer las características sociodemográficas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.
- Describir las características clínico-patológicas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.
- Determinar la prevalencia y severidad de reactivación del Herpes virus en de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.
- Analizar el impacto de la reactivación del herpes virus en la tasa de supervivencia y supervivencia global de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

1.7 PROPÓSITO

El propósito de este estudio es el de establecer asociación entre la reactivación del Herpesvirus y la supervivencia en pacientes con Linfoma no Hodgkin de estirpe T con la finalidad de establecer un precedente para investigaciones de mayor complejidad que busquen otros factores que intervengan en la sobrevida de este grupo. Además, los resultados obtenidos servirán para la generación de nuevas estrategias de salud que permitan mejorar el manejo de los pacientes con esta neoplasia.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Tatsuro Jo, et al. en el año 2022 realizaron un estudio con el objetivo de analizar los linfocitos T citotóxicos específicos de Tax-HTLV-1 y células T con repertorio genético de receptor VB, por lo que incluyeron 75 pacientes con leucemia/linfoma de células T de alta agresividad. Obtuvieron como resultado que el 100% de pacientes con supervivencia prolongada contrajeron infección por Herpes virus durante la inmunoterapia. Asimismo, tres pacientes de un grupo de seis tratados con solo quimioterapia tuvieron inversión del conteo CD4/CD8 inmediatamente después de la infección por virus Herpes. En base a los resultados concluyeron que una fuerte activación de la inmunidad celular dado por la infección del virus Herpes confiere un mayor número de linfocitos T citotóxicos específicos de Tax.⁽⁶⁾

Jo, et al realizaron una investigación en el año 2023 que tuvo como objetivo evaluar si la vacunación con virus vivo atenuado contra Varicela Zóster en pacientes con ATLL es capaz de activar la respuesta inmune celular específica contra HTLV-1-Tax. Se evaluó a un total de 6 pacientes, de los cuales hubo un incremento marcado en la cuantificación de linfocitos T citotóxicos específicos de Tax en los 3 pacientes con un tipo agresivo de ATLL y en 2 de los pacientes con ATLL indolente. Con ello se concluyó que la vacunación en contra el virus de Herpes Zóster mejora la respuesta antitumoral de los linfocitos T citotóxicos en los tipos agresivos de ATLL.⁽⁷⁾

Cook, et al en su estudio realizado en el año 2022 sobre la administración de terapia oncolítica con virus de estomatitis vesicular en pacientes con linfoma de células T refractario a tratamiento que estuvieran en recaída, tuvieron como objetivo demostrar los resultados de la administración parenteral de una dosis con este agente para ello llevaron a cabo un ensayo clínico sobre quince pacientes. En los resultados observaron que tres de 7 pacientes con linfoma de células T mostraron respuesta parcial a los tres meses, un paciente mostró respuesta parcial a los 6 meses y uno respuesta completa a los 20 meses,

este último mostró la mayor cantidad de replicación viral con un pico alto de interferón beta de 18,213pg/ml, una mayor cantidad de anticuerpos contra virus de estomatitis vesicular y mayor concentración de linfocitos T antitumorales. La conclusión que la respuesta responde a la combinación de destrucción oncolítica directa y el control tumoral por las células inmunes.⁽⁸⁾

Suehiro et al realizó un estudio en el año 2015 con una vacuna terapéutica basada en el péptido Tax sobre pacientes con leucemia/linfoma de células T del adulto sobre tres pacientes clasificados como neoplasia de riesgo intermedio-alto. Se obtuvo como resultado que un paciente mostró remisión parcial a las 8 semanas, un paciente obtuvo remisión total hasta 24 meses posteriores y el tercer paciente cuyas células no expresaban Tax, tuvo estabilidad de enfermedad a las 8 semanas de vacunación que posteriormente se transformó en enfermedad de lenta progresión; ninguno de los tres pacientes requirió terapia adicional. Se obtuvo como conclusión que la vacuna con péptido Tax fue segura y con alto potencial benéfico en pacientes con leucemia/linfoma de células T.⁽⁹⁾

Mari Kannagi, et al en el año 2019 en Japón, estudiaron la aplicación de una vacuna dendrítica basada en péptido Tax sobre pacientes con leucemia/linfoma de células T, para lo cual lo aplicaron sobre tres pacientes. Como resultados obtuvieron que dos pacientes mostraron una supervivencia mayor a los 4 años, mientras que un paciente mostró remisión completa por más de 5 años. La conclusión del estudio fue que la vacunación con péptido Tax mejora la inmunidad celular de linfocitos T citotóxicos específicos después de un curso corto de vacunación basado en monodosis.⁽¹⁰⁾

Hajime Tomita, et al en el año 2012 reportaron el caso de un paciente varón de 51 años con leucemia/linfoma de células T indolente con afectación dérmica que mostró progresión lenta a pesar de la terapia instaurada. El paciente cursó con reactivación del virus Herpes Zóster, observándose regresión de las lesiones neoplásicas al mismo tiempo que las lesiones

vesiculares por la replicación viral tras la administración de aciclovir endovenoso.⁽¹¹⁾

2.2 BASES TEÓRICAS

Linfoma no Hodgkin

El linfoma no Hodgkin hace referencia a la neoplasia generada por las células inmunitarias que se clasifican en más de 50 subtipos. Al momento se considera una de las neoplasias más frecuentes a nivel global y no se ha identificado una etiología específica. Se reconoce que su adquisición se presenta tras mutaciones genéticas específicas y se ha identificado asociación con ciertas infecciones como *Helicobacter pylori*, Virus de Inmunodeficiencia Humana y Virus de la Hepatitis C. Las manifestaciones clínicas varían desde linfadenopatía aislada a afectación de múltiples órganos.^(2,12,13)

Linfoma no Hodgkin estirpe T

Los linfomas se clasifican en subgrupos ya que su comportamiento y respuesta terapéutica es variada. La clasificación se basa en estudio inmunológicos, citológicos e histológicos. Asimismo, se emplean herramientas genéticas para clasificarlos con mayor precisión. La OMS clasifica a la estirpe T en 8 subtipos principales, siendo 7 de ellos de alta agresividad, mientras que la leucemia/linfoma de células T del adulto es el único clasificado con la capacidad de generar enfermedad entre indolente y agresiva, siendo además endémica de la región Sudamericana por su asociación con el Virus Linfotrópico Humano tipo 1 (HTLV-1). Se encuentran además otros tipo como la leucemia prolinfocítica de células T cuya aparición es mayor en pacientes con ataxia-telangiectasia, el linfoma hepatoesplénico de células T que suele ocurrir en pacientes inmunosuprimidos por trasplante de órgano sólido, el linfoma periférico de células T, entre otros.^(14,15)

Herpes virus en pacientes con linfoma no Hodgkin

La reactivación del Herpes virus en pacientes con linfoma se ha descrito en la literatura, mostrándose una incidencia del 11,1%, siendo aún mayor en pacientes con linfocitopenia y durante los ciclos de quimioterapia. De igual forma, se ha observado que la quimioterapia inmunosupresora eleva el riesgo en casi 3 veces de sufrir reactivación por el virus de Herpes Zóster.⁽⁵⁾

2.3 MARCO CONCEPTUAL

- **Linfoma no Hodgkin:** neoplasia generada por malignización de células inmunitarias con capacidad de invadir múltiples órganos.
- **Leucemia/Linfoma de células T (ATLL):** La ATLL es una neoplasia agresiva generada por linfocitos T CD4+ causada por la infección del HTLV-1.⁽¹⁵⁾
- **Herpes Zóster:** virus perteneciente al grupo de alfavirus, genera en la primoinfección varicela, predominantemente en niños/jóvenes. Mientras que su reactivación se manifiesta como Herpes Zóster de afectación exclusiva en adultos.⁽¹⁶⁾

2.4 HIPÓTESIS

2.4.1 HIPÓTESIS GENERAL

- **H₁:** Existe impacto de la reactivación del Herpesvirus sobre la supervivencia de pacientes con linfoma No Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.
- **H₀:** No Existe impacto de la reactivación del Herpesvirus sobre la supervivencia de pacientes con linfoma No Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

2.5 VARIABLES

Reactivación de Herpesvirus

Características sociodemográficas

- Sexo
- Edad

- Lugar de procedencia
- Lugar de nacimiento

Características clínico-patológicas

- Tipo de linfoma
- Concentración de hemoglobina
- Recuento de leucocitos
- Lactato deshidrogenasa
- Beta 2 microglobulina
- Masa Bulky
- Compromiso de médula ósea
- Infiltración del sistema nervioso central
- Coinfecciones
- Quimioterapia
- Radioterapia

Prevalencia y severidad de reactivación

- Prevalencia
- Forma clínica
- Severidad

Impacto de la reactivación

- Respuesta post quimioterapia
- Tasa de supervivencia
- Supervivencia global

2.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TERMINOS

- **Lactato deshidrogenasa:** valor sanguíneo de la enzima reportada por el laboratorio en la historia clínica.
- **Beta 2 microglobulina:** biomarcador pronóstico de pacientes con Linfoma no Hodgkin consignado en la historia clínica.

- **Tasa de respuesta:** actividad de enfermedad al completar 6 ciclos de quimioterapia que puede describirse como recaída de enfermedad, progresión de enfermedad o enfermedad estable.
- **Supervivencia global:** estado vital durante o al culminar 6 ciclos de quimioterapia que se cuantifica en días desde el inicio de la terapia oncológica.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal de cohortes.

3.1.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Nivel relacional por el análisis realizado.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1 POBLACIÓN

El estudio evaluó a los pacientes mayores de 14 años diagnosticados de linfoma No Hodgkin de estirpe T en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2015 a 2020, incluyendo a aquellos con reactivación por Herpesvirus.

3.2.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Criterios de inclusión para el grupo de expuestos

- Pacientes con diagnóstico de linfoma No Hodgkin de estirpe T.
- Pacientes con diagnóstico de reactivación de Herpesvirus.
- Pacientes mayores de 14 años.
- Pacientes de ámbos géneros

Criterios de inclusión para el grupo de casos

- Pacientes con diagnóstico de linfoma No Hodgkin de estirpe T.
- Pacientes mayores de 14 años.
- Pacientes de ámbos géneros.

Criterios de exclusión para el grupo de casos

- Inmunodeficiencia primaria y/o secundaria diagnosticada previamente.
- Neoplasia coexistente al momento del diagnóstico.
- Historias clínicas incompletas.

Criterios de exclusión para el grupo de controles

- Inmunodeficiencia primaria y/o secundaria diagnosticada previamente.
- Neoplasia coexistente al momento del diagnóstico.
- Historias clínicas incompletas.
- Reactivación de Herpesvirus durante la primera línea de quimioterapia.

3.2.3 MUESTRA

Para el cálculo muestral se utilizó la calculadora de código abierto OpenEpi con un nivel de significancia del 95%, potencia 80%, razón expuestos/no expuesto de 3, porcentaje de no expuestos positivos 30% y de expuestos positivos 50%. Con ello se obtuvo una muestra necesaria de 240 participantes, siendo 60 expuestos y 180 no expuestos.

3.2.4 MUESTREO

La selección de la muestra se realizó de manera retrospectiva por conveniencia.

3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.3.1 FUENTES

Las fuentes de información provinieron de bases secundarias, de los datos consignados en las historias clínicas del Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas de los años 2015 a 2020.

3.3.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizó mediante una ficha de recolección de datos que posee cuatro secciones: la primera que recolecta las características sociodemográficas, la segunda las características clínico-patológicas, la tercera los datos acerca de la reactivación de Herpesvirus y la cuarta que incluye los datos de supervivencia.

3.4 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de datos se aplicó la técnica de documentación a través de la revisión de historias clínicas, se utilizó una ficha de recolección de datos virtual en Microsoft Excel donde no se ingresaron datos que permitan la identificación de los pacientes. El instrumento cuenta con una sección que

contiene los datos clínicos y patológicos, otro con los datos de frecuencia y severidad, y finalmente uno con los datos de impacto tras la reactivación del Herpes virus.

3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron exportados para su análisis en el lenguaje R a través del programa de desarrollo integrado R studio, de acceso libre. El análisis se realizó inicialmente mediante estadística descriptiva con frecuencias y proporciones para las variables categóricas, posterior a ello, se determinó la diferencia entre grupos mediante la prueba Z de dos colas con un intervalo de confianza del 95%. Las variables numéricas se representan con mediana y rango intercuartílico tras determinar su distribución no normal con la prueba de Kolmogorov-smirnov y se calculó la diferencia de medianas mediante U Mann-Whitney.

La determinación de diferencias en la sobrevida entre grupos se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos en un seguimiento de 60 meses desde el inicio de la quimioterapia, tomándose como evento el fallecimiento del paciente y para la inclusión del resto de variables se aplicó análisis multivariado a través de regresión de Cox, ambos con un intervalo de confianza del 95%. Finalmente, las tasas de supervivencia por grupos se graficaron mediante curvas de Kaplan Meier.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Los datos fueron de acceso único al investigador, los cuáles no cuentan con información que permita identificar a los pacientes ya que no poseen información personal, no serán divulgados y fueron utilizados exclusivamente para los fines de investigación presentados, evitándose el riesgo de filtración de información. El estudio fue evaluado por el comité de ética de la Universidad Privada San Juan Bautista y por el Comité Revisor de Protocolos de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con el

fin de verificar el cumplimiento de los principios bioéticos y obtener los permisos necesarios.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

Características sociodemográficas

Se incluyeron en el estudio un total de 281 participantes constituidos por 269 no expuestos y 12 expuestos que representan una prevalencia de reactivación de herpes del 23,4%. (Figura 1)

La mediana de edad fue de 51 años (rango 33,0-63,0). El sexo masculino fue el más frecuente (57,0%) y el 52,0% de participantes procedían de Lima. En la tabla N°1 se resumen las características sociodemográficas de la población general. Adicionalmente, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

Características clínico-patológicas

El 37,0% de la población de estudio estuvo conformada por ATL (98 casos en el grupo control y 6 casos en el grupo con herpes), el 24,0% por linfomas periférico de células T (4 casos en el grupo de casos) y 18,0% por linfomas anaplásico de células grandes.

La reactivación del Herpesvirus fue mayor en los pacientes con Leucemia / Linfoma de células T del adulto (ATL) con un 50,0%, seguido del linfoma extranodal NK / células T en 33,0% y linfoma cutáneo de células T en 17,0%.

En la tabla N°2 se describen los principales hallazgos laboratoriales y diagnósticos del estudio. El valor de beta 2 microglobulina en el grupo control fue menor que en el grupo con herpes, sin embargo, no alcanzó significancia estadística.

Características terapéuticas

El 98,0% de la población recibió quimioterapia de primera línea, sin embargo, solo se administró radioterapia consolidativa en el 26,0% de la población.

Al analizar la respuesta post quimioterapia se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos de estudio (p-valor 0,031), ya que el 60,0% de pacientes sin reactivación por Herpesvirus no obtuvo respuesta completa al finalizar la quimioterapia de primera línea, a diferencia del 75,0% de pacientes con reactivación que sí lograron respuesta completa. (Tabla 3)

Dentro del grupo de casos de herpes se encontraron 11 casos leves y 4 casos de Herpes Zóster. Entre los casos leves, 8 correspondieron a herpes labial.

Impacto de la reactivación de Herpesvirus en la supervivencia

La mediana de seguimiento fue 60 meses. La mediana de supervivencia en el grupo de no expuestos fue de 20,3 (16,1 – 28,7) meses y en el grupo con herpes fue de 18,3 (6,4 - NA) meses, sin diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor 0,2). (Figura 2)

En la tabla N°4 se resumen los principales hallazgos acerca de la supervivencia entre grupos. Se encontró que la mediana de supervivencia según el tipo de reactivación de herpes fue significativamente distinta entre grupos (p-valor 0,021), al igual que la supervivencia según el tipo de linfoma donde el grupo de pacientes con ATL tuvo una menor mediana de supervivencia (6,7 meses frente a 42,3 meses) con un p-valor <0,001. (Figura 3 y 4)

En el modelo multivariado por regresión de Cox se observó que la coinfección por HTLV aumenta el riesgo de mortalidad en 80% (IC95% 1,4-2,5, p-valor <0,001). Asimismo, la respuesta completa post quimioterapia mostró disminuir el riesgo de mortalidad en 50% (IC95% 0,4-0,7, p-valor <0,001). (Tabla 5)

Figura 1. Flujograma de revisión de historias clínicas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

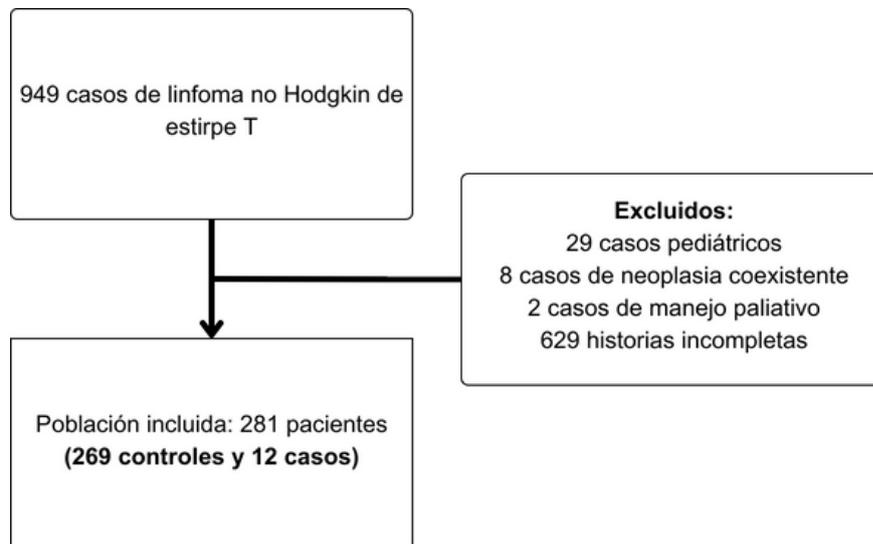


Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

Características sociodemográficas	Total		Reactivación de Herpesvirus				p-valor*
			Ausente		Presente		
	N	%	N	%	N	%	
Edad [†]	51(33,0-63,0)		51(33,0-64,0)		44(25,0-50,0)		0,2
Edad							
< 45 años	109	39,0	103	38,0	6	46,0	0,9
45 a 65 años	61	22,0	59	22,0	2	15,0	
> 65 años	111	40,0	107	40,0	4	38,0	
Sexo							
Femenino	121	43,0	112	42,0	8	69,0	0,086
Masculino	161	57,0	157	58,0	4	31,0	
Lugar de procedencia							
Centro	58	21,0	57	21,0	1	7,7	0,11
Norte	39	14,0	38	14,0	1	7,7	
Sur	27	9,6	27	10,0	0	0,0	
Oriente	10	3,5	8	3,0	2	15,0	
Lima Metropolitana	147	52,0	139	52,0	8	69,0	
Lugar de nacimiento							
Centro	90	32,0	87	32,0	3	25,0	0,13
Norte	58	21,0	57	21,0	1	8,0	
Sur	50	18,0	48	18,0	2	17,0	
Oriente	15	5,3	12	4,5	3	25,0	
Lima Metropolitana	67	24,0	64	24,0	3	25,0	
Extranjero	1	0,7	1	0,5	0	0,0	
Total	281	100,0	269	100,0	12	100,0	

*U de Mann Whitney, Test de Fisher, Z de dos colas

†Mediana (rango intercuartílico)

Tabla 2. Características clínico-patológicas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

Características clínico-patológicas	Total		Reactivación de Herpesvirus				p-valor*
	N	%	Ausente		Presente		
	N	%	N	%	N	%	
Tipo de linfoma[‡]							
ATL	104	37,0	98	36,0	6	50,0	0,6
LACG	50	18,0	50	19,0	0	0,0	
LAIT	9	3,2	9	3,0	0	0,0	
LCT	7	2,5	7	2,6	0	0,0	
LNK/T	42	15,0	40	15,0	2	17,0	
LPCT	68	24,0	64	24,0	4	33,0	
Otros linfomas	1	0,3	1	0,4	0	0,0	
Hemoglobina	131 (118,0-143,0)		133 (119,0-144,0)		126 (113,0-129,0)		0,13
Leucocitos	8 (6,0-11,0)		8 (6,0-11,0)		8 (5,0-19,0)		>0,9
Plaquetas	293 (232,0-363,0)		294 (233,0-363,0)		269 (171,0-352,0)		0,3
Lactato deshidrogenasa	628 (491,0-1098,0)		626 (486,0-1080,0)		723 (608,0-1328,0)		0,2
Beta 2 microglobulina	2,68 (1,9-3,42)		2,62 (1,9-3,4)		3,16 (2,8-3,8)		0,056
Infiltración de SNC							
Sí	2	0,7	2	0,7	0	100,0	>0,9
No	279	99,3	267	99,3	12	0,0	
Infiltración de MO							
Sí	34	12,0	31	12,0	3	25,0	0,2
No	247	88,0	238	88,0	9	75,0	
Masa Bulky							
Sí	13	4,6	13	4,8	0	0,0	>0,9
No	268	95,4	256	95,4	12	100,0	
Total	281	100,0	269	100,0	12	100,0	

[‡]ATL: Leucemia/linfoma de células T del adulto, LACG: linfoma anaplásico de células grandes, LAIT: linfoma angioinmunoblástico de células T, LCT: linfoma cutáneo de células T, LNK/T: linfoma extranodal NK/células T, LPCT: linfoma periférico de células T.

*U de Mann Whitney, Test de Fisher

*Mediana (rango intercuartílico)

Tabla 3. Características terapéuticas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

Características terapéuticas	Total		Reactivación de Herpesvirus				p-valor*
			Ausente		Presente		
	N	%	N	%	N	%	
Coinfección[‡]							
Ausente	170	61,0	165	62,0	5	42,0	0,062
VEB	2	0,7	1	0,4	4	8,0	
VIH	3	1,3	3	1,11	0	0,0	
HTLV	103	37,0	97	36,0	6	50,0	
Quimioterapia							
Sí	275	98,0	263	98,0	12	100,0	>0,9
No	6	2,0	6	2,0	0	0,0	
Radioterapia							
Sí	73	26,0	70	26,0	3	25,0	>0,9
No	207	74,0	198	74,0	9	75,0	
Respuesta post quimioterapia							
Completa	116	41,0	107	40,0	9	75,0	0,031
No completa	165	59,0	162	60,0	3	25,0	
Total	281	100,0	269	100,0	12	100,0	

*U de Mann Whitney, Test de Fisher, Z de dos colas

†Mediana (rango intercuartílico)

‡VEB: Virus de Epstein-Barr, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana, HTLV: Virus Linfotrópico Humano de Células T.

Tabla 4. Supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

Distribución	Supervivencia		p-valor*
	Mediana	RIC ⁺	
Reactivación de Herpesvirus			
Presente	18,3	16,1-28,7	0,2
Ausente	20,3	6,4-NA	
Tipo de reactivación			
Herpes Zóster	NA	60,0-NA	0,021
Herpes labial	10,4	4,5-NA	
Tipo de linfoma			
ATL ⁻	6,7	5,7-9,3	<0,001
Otros linfomas	42,3	31,0-57,1	
Total	271	100,0	

⁻Leucemia / linfoma de células T del adulto

⁺Rango intercuartílico

*Log-rank

Tabla 5. Supervivencia según las características de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

Características de la cohorte	HR (IC95%)*	p-valor
Edad		
< 45 años	Referencia	
45 a 65 años	1,1 (0,4-2,5)	0,92
> 65 años	1,2 (0,7-2,0)	0,77
Recuento de leucocitos	1,0 (0,9-1,0)	0,18
Coinfección		
Ausente	Referencia	
Virus de Epstein-Barr	0,6 (0,1-2,5)	0,51
Virus de Inmunodeficiencia Humana	3,5 (0,8-14,6)	0,08
Virus Linfotrópico Humano de Células T	1,8 (1,4-2,5)	<0,001
Radioterapia		
Sí	Referencia	0,02
No	0,7 (0,5-0,9)	
Respuesta post quimioterapia		
No respuesta completa	Referencia	<0,001
Respuesta completa	0,5 (0,4-0,7)	
Reactivación de Herpesvirus		
Ausente	Referencia	0,59
Presente	0,8 (0,4-1,6)	

*Hazard Ratio (Intervalo de confianza del 95%)

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia tras la reactivación de Herpesvirus de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

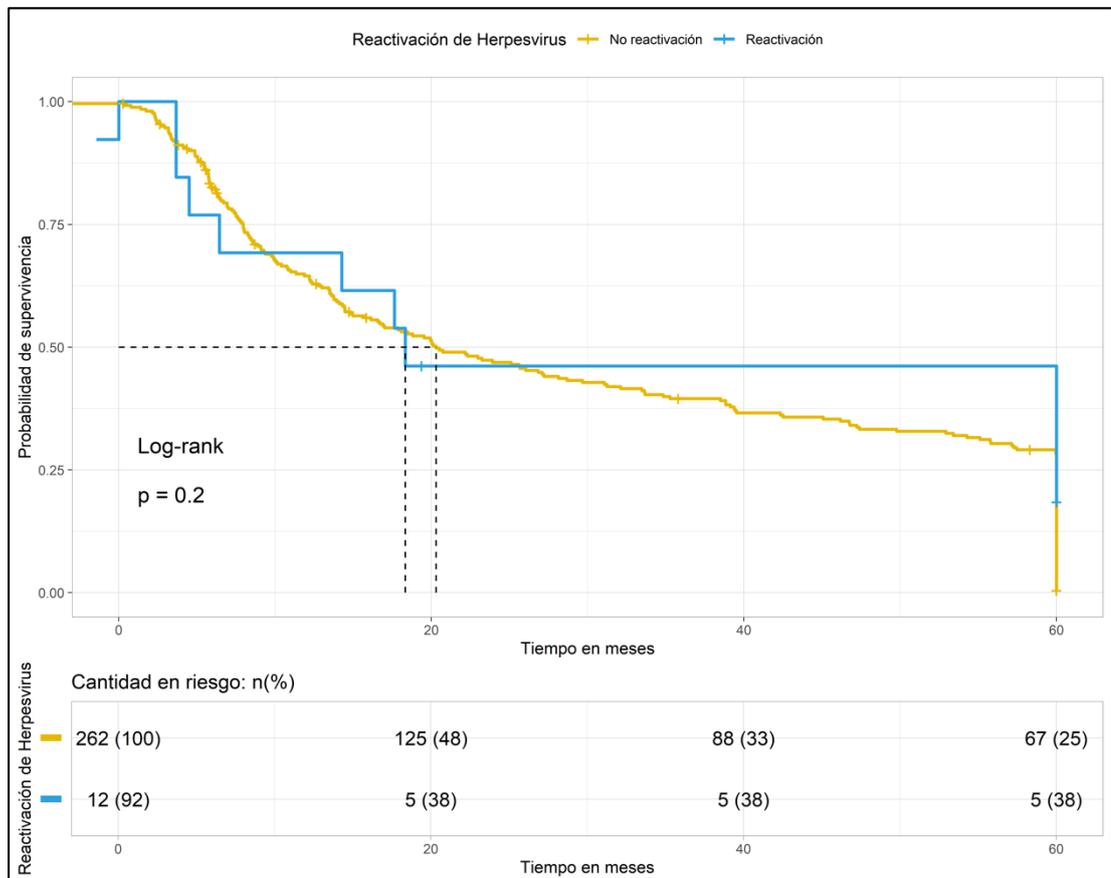


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia según tipo de reactivación de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

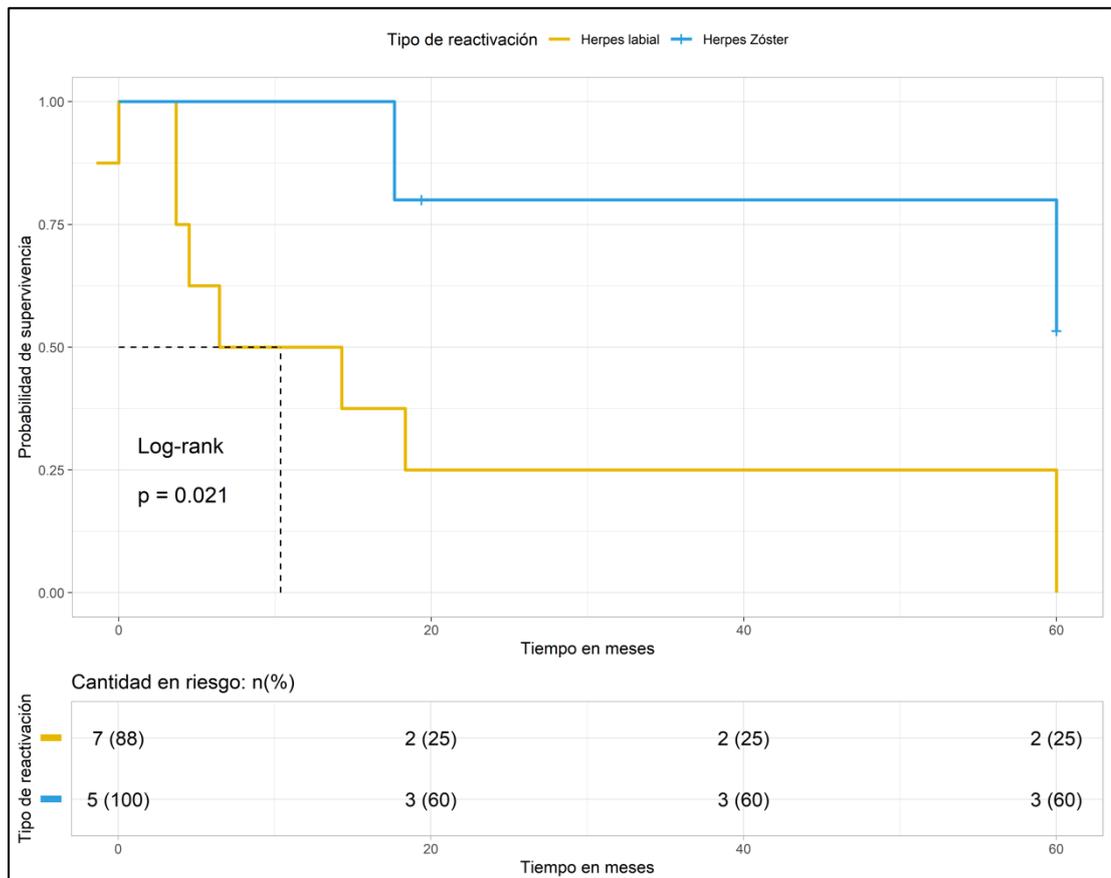
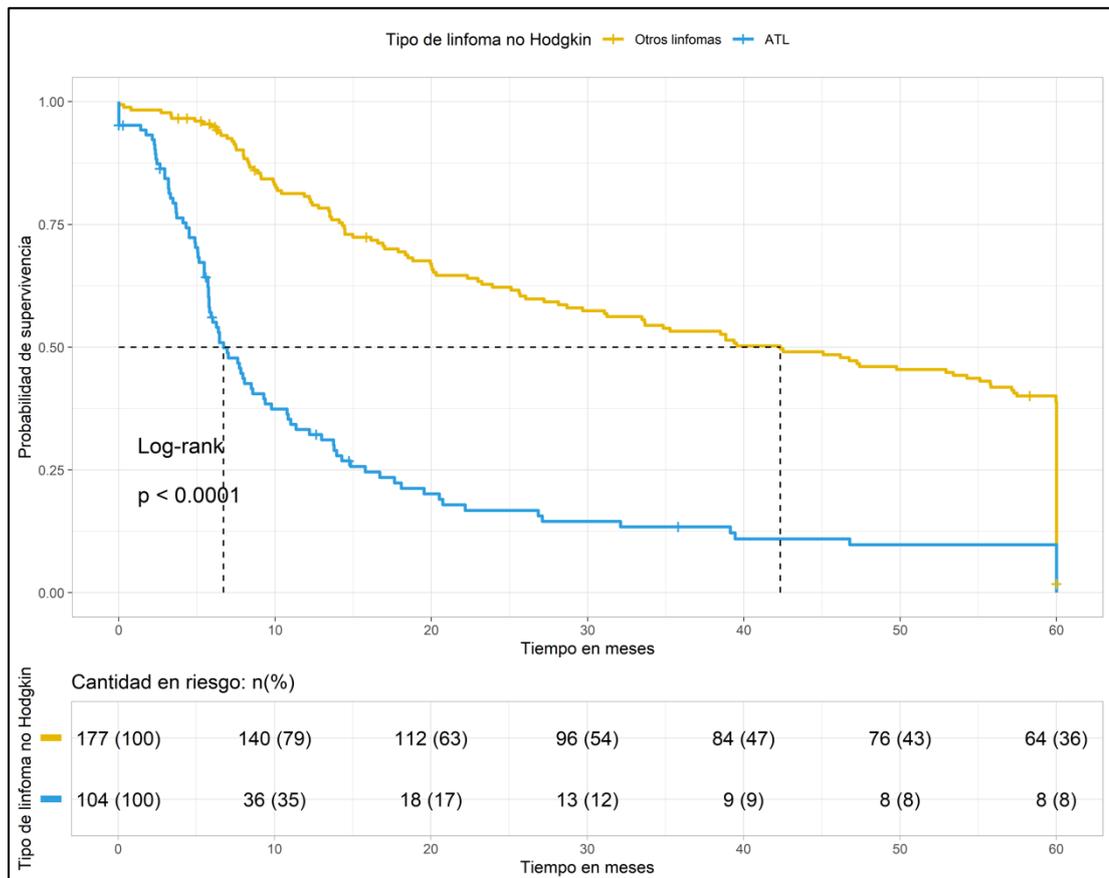


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia en pacientes con leucemia / linfoma de células T del adulto de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.



4.2 DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en América del Sur sobre el impacto de la reactivación de Herpesvirus en la supervivencia de pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T. Se halló que la prevalencia de reactivación fue del 23,4% y los casos de linfoma asociados a infección viral por HTLV fueron los más frecuentes. Se observaron diferencias en la sobre supervivencia según el tipo de reactivación presentada y el tipo de linfoma diagnosticado. La reactivación del herpes tuvo un impacto en la respuesta post quimioterapia, sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia a los 60 meses de seguimiento, ello

podría explicarse por el subregistro de casos por la cantidad de historias clínicas incompletas.

La reactivación del Herpesvirus durante el tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no Hodgkin es una complicación usualmente descrita por el estado de inmunodepresión farmacológica conferida por los esquemas de quimioterapia intensa.⁽¹⁶⁾ Se ha reportado que pacientes con leucemia / linfoma de células T del adulto (ATL) mejoraron su supervivencia tras la reactivación viral.⁽⁶⁾

Se encontró que la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 51 (33,0-63,0) años con una distribución bimodal en menores de 45 años y mayores de 65 años, además, se obtuvo una mayor proporción de varones en un 57,0%. Thandra KC, et al en un metaanálisis observaron que la media de edad fue de 67 años, asimismo, también identificaron un pico bimodal en la edad. Además, los hombres mostraron poseer el doble de riesgo de padecer linfoma no Hodgkin.⁽¹⁷⁾ Ello se explicaría por la presencia de subtipos de linfoma como el linfoma anaplásico de células grandes o linfoma linfoblástico que es más frecuente en población joven, mientras que el linfoma periférico de células T es frecuente en adultos mayores.⁽¹⁸⁾

La reactivación del Herpesvirus fue más frecuente en pacientes con ATL en un 50,0%, seguido de pacientes con linfoma NK/células T en 33,0%. Ello probablemente se deba a la mayor cantidad de pacientes con estos diagnósticos analizados y a los esquemas basados en corticoterapia que generan dosis acumulativa a través del tiempo.⁽¹⁶⁾ La prevalencia global de reactivación en la cohorte fue del 23,4% desde el inicio de la quimioterapia, correspondiendo el 41,6% a casos de Herpes Zóster y el 58,4% a casos de Herpes labial. Lee HS, et al analizaron a un grupo de pacientes con linfoma que no recibieron profilaxis antiviral durante 5 años, evidenciando una incidencia acumulada similar del 20,1% desde el inicio de la quimioterapia, siendo la dosis acumulativa de esteroides un factor que incrementa el riesgo en 7,7 veces (IC95% 3,8-18,7) de reactivación.⁽¹⁹⁾

El presente estudio mostró diferencias significativas en la respuesta post quimioterapia, donde el 75,0% de pacientes que tuvieron reactivación por Herpesvirus obtuvieron respuesta completa, sin embargo, no se observó diferencias en la supervivencia en las curvas de Kaplan-Meier. La reactivación de herpes ya sea en su forma oral o Herpes Zóster es controlada por la inmunidad adaptativa basada en los linfocitos T citotóxicos CD8+, al observarse que los niveles plasmáticos predicen la frecuencia y severidad de los cuadros de reactivación; confirmando los esquemas que afectan el conteo de células T un estado de inmunosupresión dirigida.⁽²⁰⁾

Jo T, et al. observaron en una serie de casos que la reactivación durante la quimioterapia en pacientes con ATL generó una inversión del conteo de linfocitos CD4+ / CD8+ con un elevación marcada de linfocitos de memoria T CD8+ en hasta un 80% del valor inicial, mostrando estos pacientes una supervivencia mayor a aquellos sin reactivación.⁽⁶⁾ Asimismo, la aplicación de vacuna basada en virus vivo atenuado de varicela zoster mostró elevar el conteo de linfocitos T CD8+ dirigidos contra las células neoplásicas tras su administración y aumentando la supervivencia, mostrando así el rol de la inmunidad en el control tumoral.⁽⁷⁾

Los pacientes con el subtipo de linfoma ATL mostraron un riesgo de mortalidad elevado del 80% y una diferencia marcada en la supervivencia a los 60 meses desde el inicio de la quimioterapia, ello se explica por la resistencia a los quimioterápicos, recaídas frecuentes e infecciones oportunistas. Además, es raro que estos pacientes sean candidatos a un manejo definitivo con trasplante hematopoyético alogénico ya que suele ofrecerse a población joven, observándose una supervivencia a los 36 meses inferior al 25%.^(21,22)

Se debe tomar en cuenta que existieron limitaciones en el estudio, siendo la principal la cantidad de historias clínicas digitales que no registraban las atenciones en la emergencia y hospitalización, además de no detallar las veces que se indicó profilaxis antiviral. Asimismo, el no alcanzar la cantidad

muestral esperada interfiere en la extrapolación de datos. Por otra parte, no existe evidencia actual que apoye el beneficio de la profilaxis antiviral y su impacto real sobre el desenlace final de los pacientes bajo quimioterapia.

En general, se obtuvo como resultado que la respuesta completa fue mayor en el grupo de reactivación de Herpesvirus sin afectar la supervivencia a los 60 meses desde el inicio de la quimioterapia, por lo que deberían realizarse estudios que abarquen una mayor cantidad de casos con la finalidad de obtener un análisis de supervivencia más preciso.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- Las características sociodemográficas más resaltantes de los pacientes con linfoma no Hodgkin fue que la mediana de edad fue de 51 años (33,0-63,0), el sexo más frecuente fue el masculino en 57,0% y el lugar de procedencia más presente fue Lima Metropolitana en 52,0%.
- Los tipos de linfoma no Hodgkin asociados a infección viral por Virus Linfotrópico de células T humano y Virus de Epstein-Barr fueron los más frecuentemente hallados
- La prevalencia de reactivación de Herpesvirus para el periodo de estudio fue del 23,4%. Se reportaron 8 casos de Herpes labial y 4 casos de Herpes Zóster.
- Se evidenciaron diferencias significativas en la supervivencia según el tipo de reactivación. Además, se observó diferencia significativa en la tasa de respuesta post quimioterapia entre los grupos de estudio.

5.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda brindar un seguimiento más detallado a los pacientes con linfoma no Hodgkin que desarrollan reactivación de Herpesvirus en cualquiera de sus formas para observar la respuesta al tratamiento.
- Se recomienda establecer una descripción detallada en la historia clínica sobre aquellos pacientes a quienes se les ofrece profilaxis antiviral con el fin de poder comparar su impacto real en la reactivación de Herpesvirus y el desenlace post quimioterapia.
- Se recomienda estudiar un mayor número de variables como el conteo de linfocitos T CD8+ y la carga viral de Herpesvirus.

- Se recomienda realizar estudios prospectivos con una mayor cantidad muestral que permita comparar con mayor confiabilidad la supervivencia entre grupos.

BIBLIOGRAFIA

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017;390(10091):298-310.
2. Vaillant V, Reiter A, Zimmermann M, Wagner Hans-Joachim. Seroepidemiological analysis and literatura review of the prevalence of Epstein-Barr virus and herpesvirus infections in pediatric cases with non-Hodgkin lymphoma in Central Europe. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(7):e27752.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2020;71(3):209-249.
4. Goenaga Y, Cabanillas F, Rivera J, Díaz OL. Incidence and Risk Factor for Developing Herpes Zoster Among a Cohort of Patients Diagnosed With Lymphoma at a Community Cancer Center. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(3):e153-e158.
5. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Datos epidemiológicos. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>. Acceso [01 Enero 2024].
6. Jo T, Noguchi K, Sakai T, Kubota-Koketsu R, Irie S, Irie S. HTLV-1 Tax-specific memory cytotoxic T lymphocytes in long-term survivors of aggressive-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Med*. 2022;11(17): 3238-3250.
7. Jo T, Kubota-Koketsu R, Kaneko Y, Sakai T, Noguchi K, Irie S, et al. Live attenuated VZV vaccination induces antitumor inmunity in ATLL patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2023;72(4):929-944.
8. Cook J, Peng Kah-Whye, Witzig TE, Broski SM, Villasboas JC, Paludo J, et al. Clinical activity of single-dose systemic oncolytic VSV virotherapy in patients with relapsed refractory T-cell lymphoma. *Blood Adv*;2022;6(11):3268-3279.
9. Suehiero Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, et al. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed

dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol.* 2015;169(3):356-67.

10. Kannagi M, Hasegawa A, Nagano Y, Iino T, Okamura J, Suehiro Y. Maintenance of long remission in adult T-cell leukemia by Tax-targeted vaccine: A hope for disease-preventive therapy. *Cancer Sci.* 2019;110(3):849-857.

11. Tomita H, Ogawa F, Kuwatsuka S, Toriyama F, Yasumoto S, Kamihira S. Attenuation of an adult T-cell leukemia skin lesion after treatment of a concomitant herpes simplex infection: a case study. *Virol J.* 2012;9:224.

11. Al-Naeeb AB, Ajithjumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ.* 2018;362:k3204.

12. Hubbard RJ, Wilcox RA. Ontogeny, Genetics, Molecular Biology and Classification of B and T cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(4):553-574.

13. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Adult T-cell leukemia/lymphoma in a Peruvian hospital in human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) positive patients. *Int J Dermatol.* 2017;56(5):503-509.

14. Ghezeldasht SA, Blackbourn DJ, Mosavat A, Rezaee SA. Pathogenicity and virulence of human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) in oncogenesis: adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Crit Rev Lab Sci.* 2023;60(3):189-211.

15. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses.* 2022;14(2):192.

16. Henze L, Buhl C, Sandherr M, Cornely OA, Heinz WJ, Khodamoradi Y, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol.* 2022;101(3):491-511.

17. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel).* 2021;9(1):5.

18. Liu W, Liu J, Song Y, Wang X, Mi L, Cai C. Burden of lymphoma in China, 1990-2019: an analysis of the global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2019. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(7):3175-3190.
19. Lee HS, Park JY, Shin SH, Kim SB, Lee JS, Lee A, et al. Herpesviridae viral infections after chemotherapy without antiviral prophylaxis in patients with malignant lymphoma: incidence and risk factors. *Am J Clin Oncol*. 2012;35(2):146-50.
20. Tayvar R, Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. *Viruses*. 2023;15(2):439.
21. Nakahata S, Enriquez-Vera D, Jahan MI, Sugata K, Satou Y. Understanding the Immunopathology of HTLV-1-Associated Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2023;13(10):1543.
22. Katsuya H. Current and emerging therapeutic strategies in adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*. 2023;117(4):512-522.

ANEXOS

ANEXO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

ALUMNO: SEBASTIAN AROM CRIADO MARTINEZ

ASESOR: DR. DANIEL ENRIQUEZ VERA

LOCAL: CHORRILLOS

TEMA: IMPACTO DE LA REACTIVACIÓN POR HERPEVIRUS EN EL DESENLACE DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE ESTIRPE T DE UN INSTITUTO ESPECIALIZADO, 2015-2020.

Variable	Definición operacional	Indicadores	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidades de medida
EDAD	Edad del paciente al momento del diagnóstico.	Años cumplidos	Cualitativa politómica	Ordinal	14 a 40 años 41 a 64 años 65 años a más
SEXO	Sexo descrito en historia clínica.	Género	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino Femenino
LUGAR DE PROCEDENCIA	Lugar de residencia o localidad del centro de referencia del paciente.	Residencia	Cualitativa politómica	Nominal	Lima Metropolitana Centro Norte Sur Oriente Extranjero
LUGAR DE NACIMIENTO	Lugar de residencia o localidad del centro de referencia del paciente.	Nacimiento	Cualitativa politómica	Nominal	Lima Metropolitana Centro

					Norte Sur Oriente Extranjero
LUGAR DE NACIMIENTO	Lugar de nacimiento del paciente consignado en la historia clínica.	Lugar de nacimiento.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Lima Metropolitana Centro Norte Sur Oriente Extranjero
TIPO DE LINFOMA	Tipo de linfoma T diagnosticado y registrado en la historia clínica.	Diagnóstico	Cualitativa politómica	Nominal	Linfoma de células T Linfoma cutáneo de células T Linfoma de células natural killer Leucemia/Linfoma T del adulto Linfoma angioinmunoblástico de células T

					Otros linfomas
COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA	Afectación neoplásica a nivel de médula ósea descrito en historia clínica.	Diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente Ausente
COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Afectación neoplásica a nivel intracraneal diagnosticado mediante tomografía.	Diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente Ausente
PRESENCIA DE MASA BULKY	Diagnóstico de masa bulky realizado mediante prueba imagenológica.	Diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente Ausente
CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA	Concentración de hemoglobina sanguíneo de los pacientes, registrado en mg/dL.	Laboratorial	Cuantitativa continua	Razón	Valor consignado en historia clínica
RECUENTO DE LEUCOCITOS	Número total de leucocitos registrado en la historia clínica.	Laboratorial	Cuantitativa continua	Razón	Valor consignado en historia clínica
LACTATO DESHIDROGENASA	Valor sanguíneo de la enzima reportada en la historia clínica.	Laboratorial	Cuantitativa continua	Razón	Valor consignado en historia clínica
BETA 2 MICROGLOBULINA	Biomarcador pronóstico de pacientes con linfoma no Hodgkin.	Laboratorial	Cuantitativa continua	Razón	Valor consignado en historia clínica

COINFECCIONES	Infección diagnosticada durante el curso de la quimioterapia mediante pruebas de laboratorio.	Diagnóstico	Cualitativa politómica	Nominal	Coinfección reportada
FORMA CLÍNICA	Forma de presentación de la reactivación diagnosticado clínicamente.	Diagnóstico	Cualitativa politómica	Nominal	Labial Genital Zóster
SEVERIDAD	Clasificación por el médico tratante, siendo los casos leves tratados ambulatoriamente y moderado-severo intrahospitalario.	Diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Nominal	Leve Moderado- Severo
QUIMIOTERAPIA	Primera línea de quimioterapia basados en esquema CHOP.	Terapéutica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente Ausente
RADIOTERAPIA	Ciclo de radioterapia consolidativa concomitante o consecutiva a la quimioterapia.	Terapéutica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente Ausente
RESPUESTA POST QUIMIOTERAPIA	Valoración final después de la primera línea de terapia por medios clínicos, laboratoriales e imagenológicos.	Terapéutica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Completa No completa
SUPERVIVENCIA GLOBAL	Estado vital tras sesenta meses de iniciada la quimioterapia.	Terapéutica	Cualitativa politómica	Nominal	Vivo Muerto Censura
REACTIVACIÓN	Diagnóstico clínico de herpes durante	Diagnóstico	Cualitativa	Nominal	Presente

DE HERPESVIRUS	la primera línea de quimioterapia.		dicotómica		Ausente
---------------------------	------------------------------------	--	------------	--	---------

ASESOR: DR. DANIEL ENRIQUEZ VERA

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TÍTULO: Impacto de la reactivación por Herpesvirus en el desenlace de pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.

AUTOR: CRIADO MARTINEZ SEBASTIAN AROM

Nº de ficha: _____

Fecha: ____/____/____

I.- CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS:

- 1.1. NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA: _____
- 1.2. FECHA DE ATENCIÓN: _____
- 1.3. EDAD: _____
- 1.4. LUGAR DE PROCEDENCIA: _____
- 1.5. LUGAR DE NACIMIENTO: _____

II.- CARACTERÍSTICAS CLINICO-PATOLOGICAS

- 2.1. Tipo de linfoma: _____
- 2.2. Hemoglobina: _____
- 2.3. Leucocitos: _____
- 2.4. Confecciones: _____
- 2.5. Lactato deshidrogenasa: _____
- 2.6. Beta 2 microglobulina: _____

2.1. COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA

Ausente ()
Presente ()

2.2. COMPROMISO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Ausente ()
Presente ()

2.3. PRESENCIA DE MASA BULKY

Ausente ()
Presente ()

2.4. FORMA CLÍNICA

Labial ()
Genital ()
Zóster ()

2.5. SEVERIDAD

Leve ()
Moderado ()
Severo ()

2.6. QUIMIOTERAPIA

Ausente ()
Presente ()

2.7. RADIOTERAPIA

Ausente ()
Presente ()

2.8. RESPUESTA POST QUIMIOTERAPIA

Completa ()
No completa ()

2.5. SUPERVIVENCIA GLOBAL

Vivo ()
Muerto ()
Censura ()

2.6. REACTIVACIÓN DE HERPESVIRUS

Ausente ()
Presente ()

ANEXO 3. MATRIZ DE CONSISTENCIA

ALUMNA: SEBASTAN AROM CRIADO MARTINEZ

ASESOR: DR. DANIEL ENRIQUEZ VERA

LOCAL: CHORRILLOS

TEMA: IMPACTO DE LA REACTIVACIÓN POR HERPEVIRUS EN EL DESENLACE DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE ESTIRPE T DE UN INSTITUTO ESPECIALIZADO, 2015-2020.

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<p>PROBLEMA GENERAL ¿Cuál es el impacto de la reactivación por Herpes virus durante el tratamiento de primera línea en el desenlace de pacientes con Linfoma no Hodgkin de estirpe T diagnosticados y tratados en un instituto especializado de cáncer entre el 2015-2020?</p> <p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS PE1: ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020</p> <p>PE2: ¿Cuáles son las características clínico-patológicas de los pacientes</p>	<p>OBJETIVO GENERAL Identificar el impacto de la reactivación por Herpesvirus en el desenlace de pacientes con Linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS: OE1: Establecer las características sociodemográficas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020. OE2: Describir las características</p>	<p>H₁: Existe impacto de la reactivación del Herpesvirus sobre la supervivencia de pacientes con linfoma No Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020. H₀: No Existe impacto de la reactivación del Herpesvirus sobre la supervivencia de pacientes con linfoma No Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.</p>	<p>Reactivación de Herpesvirus</p> <p>Características sociodemográficas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexo - Edad - Lugar de procedencia - Lugar de nacimiento <p>Características clínico-patológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipo de linfoma - Concentración de hemoglobina

<p>con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020?</p> <p>PE3: ¿Cuál es la prevalencia y severidad de reactivación del Herpes virus en de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020?</p> <p>PE4: ¿Cuál es el impacto de la reactivación del herpes virus en la tasa de supervivencia y supervivencia global de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020?</p>	<p>clínico-patológicas de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.</p> <p>OE3: Determinar la prevalencia y severidad de reactivación del Herpes virus en de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.</p> <p>OE4: Analizar el impacto de la reactivación del herpes virus en la tasa de supervivencia y supervivencia global de los pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe T de un instituto especializado, 2015-2020.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Recuento de leucocitos - Lactato deshidrogenasa - Beta 2 microglobulina - Masa Bulky - Compromiso de médula ósea - Infiltración del sistema nervioso central - Coinfecciones - Quimioterapia - Radioterapia <p>Prevalencia y severidad de reactivación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevalencia - Forma clínica - Severidad - Impacto de la reactivación - Respuesta post
---	--	---

			quimioterapia - Tasa de supervivencia - Supervivencia global
--	--	--	--

Diseño metodológico	Población y Muestra	Técnicas e Instrumentos
<p>Nivel: Relacional</p> <p>Tipo de Investigación: Observacional, retrospectivo y longitudinal de cohortes.</p>	<p>Población: El estudio evaluó a los pacientes mayores de 14 años diagnosticados de linfoma No Hodgkin de estirpe T en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2015 a 2020, incluyendo a aquellos con reactivación por Herpesvirus.</p> <p>Criterios de inclusión</p> <p>Expuestos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diagnóstico de linfoma No Hodgkin de estirpe T. - Pacientes con diagnóstico de reactivación de Herpesvirus. - Pacientes mayores de 14 años. - Pacientes de ámbos géneros <p>Controles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diagnóstico de linfoma No Hodgkin de estirpe T. - Pacientes mayores de 14 años. - Pacientes de ámbos géneros. <p>Criterios de exclusión para el grupo de casos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunodeficiencia primaria y/o secundaria diagnosticada previamente. - Neoplasia coexistente al momento del diagnóstico. - Historias clínicas incompletas. <p>Criterios de exclusión para el grupo de controles</p>	<p>Técnica: Revisión documental</p> <p>Software estadístico: Rstudio</p> <p>Instrumento: Ficha de recolección de datos</p>

	<ul style="list-style-type: none">-Inmunodeficiencia primaria y/o secundaria diagnosticada previamente.-Neoplasia coexistente al momento del diagnóstico.-Historias clínicas incompletas.-Reactivación de Herpesvirus durante la primera línea de quimioterapia. <p>Muestra: 240 participantes constituidos por 60 expuestos y 180 no expuestos.</p> <p>Muestreo: No probabilístico por conveniencia</p>	
--	---	--

ASESOR: DR. DANIEL ENRIQUEZ VERA

ANEXO 4. APROBACIÓN ÉTICA POR CIEI-UPSJB



UNIVERSIDAD PRIVADA
SAN JUAN BAUTISTA

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CONSTANCIA N°0441-2024-CIEI-UPSJB

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Privada San Juan Bautista SAC, deja constancia que el Proyecto de Investigación detallado a continuación fue **APROBADO** por el CIEI:

Código de Registro: **N°0441-2024-CIEI-UPSJB**

Título del Proyecto: **"IMPACTO DE LA REACTIVACION POR HERPESVIRUS EN EL DESENLACE DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE ESTIRPE T DE UN INSTITUTO ESPECIALIZADO, 2015-2020"**

Investigador (a) Principal: **CRIADO MARTINEZ SEBASTIAN AROM**

El Comité Institucional de Ética en Investigación, considera que el proyecto de investigación cumple los lineamientos y estándares académicos, científicos y éticos de la UPSJB. De acuerdo a ello, el (la) investigador (a) se compromete a respetar las normas y principios de acuerdo al Código de Ética En Investigación del Vicerrectorado de Investigación y Responsabilidad Social.

La aprobación tiene vigencia por un periodo efectivo de **un año** hasta el **26/02/2025**. De requerirse una renovación, el (la) investigador (a) principal realizará un nuevo proceso de revisión al CIEI al menos un mes previo a la fecha de expiración.

Como investigador (a) principal, es su deber contactar oportunamente al CIEI ante cualquier cambio al protocolo aprobado que podría ser considerado en una enmienda al presente proyecto.

Finalmente, el (la) investigador (a) debe responder a las solicitudes de seguimiento al proyecto que el CIEI pueda solicitar y deberá informar al CIEI sobre la culminación del estudio de acuerdo a los reglamentos establecidos.

Lima, 26 de febrero de 2024.



Dr. Luis Alberto Barboza Zelada
Presidente del Comité Institucional
de Ética en Investigación

upsjb.edu.pe

CENTRAL TELEFÓNICA: (01) 644-9131

LOCAL CHORRILLOS
Av. José Antonio Lavalleja
N° 303-304 (Ex Hacienda Villa)

LOCAL SAN BORJA
Av. San Luis
N° 1923 - 1925 - 1931

FILIAL ICA
Carretera Panamericana Sur
N° 101, 103 y 123 (Ex Km 305)

FILIAL CHINCHA
Calle Alameda N° 308
Urbanización Las Villas
(Ex Toche)

ANEXO 5. PERMISO INSTITUCIONAL



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"DÉCADA DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA COMMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y
AYACUCHO"

Lima, 07 de marzo 2024

CARTA N° 020-2024-CRPI-DI-DICON/INEN

M.C.
DANIEL VERA ARTEAGA
Investigador Principal
Presente. -

De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para saludarle cordialmente y a la vez informarle que el Comité Revisor de Protocolos de Investigación del INEN, han revisado y **APROBADO** el protocolo Titulado: **"IMPACTO DE LA REACTIVACIÓN POR HERPESVIRUS EN EL DESENLACE DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE ESTIRPE T DE UN INSTITUTO ESPECIALIZADO 2015-2020"**. INEN 24-19

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe por correo electrónico al término del protocolo o en su defecto el seguimiento a los 6 o 12 meses sobre los avances del mismo a esta Oficina.

Sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente,

M.C. Ofelia Coanqui Gonzáles
Presidente del CRPI-INEN

OFELIA COANQUI GONZÁLES
MEDICINA ONCOLÓGICA
CNP 44118 RNE 027



Cc/Archivo
OCG/ta.



Av. Angamos Este 2520 -
Santiago
Telf.: 201-6500 - 8048
www.inen.sld.pe
Lima - Perú

ANEXO 6. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES: IMPACTO DE LA REACTIVACIÓN POR HERPESVIRUS EN EL DESENLACE DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE ESTIRPE T DE UN INSTITUTO ESPECIALIZADO, 2015-2020.

1.1 Apellidos y Nombres del Experto: Enriquez Vera Daniel
 1.2 Cargo e institución donde labora: UPSJB
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos
 1.5 Autor (a) del instrumento: Sebastian Arom Criado Martinez

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					90
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					85
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre (variables).					85
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					90
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					90
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer(relación a las variables).					90
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					90
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					85
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación(tipo de investigación)					85

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

La recolección de datos no requiere ningún tipo de validación de herramientas por su naturaleza.

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN 88

Lugar y Fecha: Lima, 19 de Marzo del 2024


 Firma del Experto Daniel J. Enriquez Vera
Oncólogo Clínico
D.N.I N° 45042385 CMP 62458 RNE 032274
 Teléfono +81-0805 7961424

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES: IMPACTO DE LA REACTIVACIÓN POR HERPESVIRUS EN EL DESENLACE DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE ESTIRPE T DE UN INSTITUTO ESPECIALIZADO, 2015-2020.

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: JUAN CARLOS HARO VARAS
 1.2 Cargo e institución donde labora: MEDICO ONCOLOGO, INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos
 1.5 Autor (a) del instrumento: Sebastian Arom Criado Martinez

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					X
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					X
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre (variables).				X	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					X
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					X
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer(relación a las variables).					X
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					X
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					X
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación(tipo de investigación)					X

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

Conforme

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

95%

Lugar y Fecha: Lima, 19 de marzo 2024



 Firma del Experto
 D.N.I N° 43117784
 Teléfono 967665031

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES: IMPACTO DE LA REACTIVACIÓN POR HERPESVIRUS EN EL DESENLACE DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE UN INSTITUTO ESPECIALIZADO, 2015-2020.

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: PALOMINO VARGAS VICTOR ALEXANDER
 1.2 Cargo e institución donde labora: HOSPITAL REGIONAL MIGUEL ANGEL MARISCAL LLERENA DE AYACUCHO.
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico x
 1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos
 1.5 Autora del instrumento: Sebastian Arom Criado Martinez

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					90
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas.					90
ACTUALIDAD	Está de acuerdo con los avances de la teoría sobre la temática.					92
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					90
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					98
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer la relación entre las variables de estudio.					98
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					90
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					92
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación analítica.					91

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

El instrumento elegido es válido dado que mide los principales objetivos de estudio.

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

95%


 Dr. VICTOR ALEXANDER PALOMINO VARGAS
 RESPONSABLE
 UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
 HOSPITAL REGIONAL MIGUEL ANGEL MARISCAL LLERENA

Lugar y Fecha: Lima, 19 de marzo

PALOMINO VARGAS VICTOR ALEXANDER
 D.N.I N.º:42357208
 Teléfono: 954 531 700