

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE NEUMONOLOGÍA

**VALORES HEMATOLÓGICOS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA
EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN**

www.bdigital.ula.ve

Autor (a): Dra. Yamile Aparicio de Marín.

Tutor (a): Dra. Yelitza Vega de Lo presti

Co-tutor (a): Dra. Maryalejandra Mendoza de Sifontes

Asesor: Dr. Mario Pérez Mirabal

Mérida, 2020

**VALORES HEMATOLÓGICOS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA
EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN**

www.bdigital.ula.ve

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MÉDICO YAMILE LISBETH
APARICIO DE MARIN C.I. V- 18.374.423, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN NEUMONOLOGÍA.**

AUTOR

Dra. Yamile Lisbeth Aparicio de Marín

Médico Cirujano. Universidad de los Andes

Médico Residente de III año de postgrado de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo del Hospital Universitario de Los Andes.

Facultad de Medicina ULA. Mérida, Venezuela.

TUTOR

Dra. Yelitza Vega de Lo presti

Médico Cirujano. Especialista en Neumonología

Adjunto al Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Profesora Titular adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes

CO-TUTORA

Dra. Maryalejandra Mendoza de Sifontes

Médico Cirujano. Especialista en Neumonología

Adjunto al Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo del Hospital Universitario de Los Andes

Profesora Titular adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes

Coordinadora de postgrado del Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes

ASESOR

Dr. Mario Pérez Mirabal

Médico Cirujano. Especialista en Neumonología

Dr. En Ciencias Médicas

Jefe del departamento de Medicina de la escuela de Medicina de la Universidad de Los Andes

Adjunto al Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Profesor Titular adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes

ASESOR DE ESTADISTICA

Rafael Eduardo Borgues Peña

Licenciado en Ciencias estadísticas

Magister Scientiarum en Estadística Aplicada-

Candidato Doctor en Salud Pública, Mención Bioestadística

Profesor Titular adscrito a la Escuela de Estadística de la Facultad de Ciencias Económicas y Sociales de la Universidad de Los Andes.

AGRADECIMIENTOS

A ti Dios Mío! Fuerza mía, escudo y refugio de mi alma, por haberme otorgado salud y la valentía necesaria para lograr este objetivo.

A mi Hijo Julián, la fuente principal de inspiración, el ser que aportó la valentía más grande e inquebrantable que me permitió continuar este camino sin la opción de titubear; Mi objetivo, ser un ejemplo de persistencia y disciplina a tus ojos, mi pequeño.!

A mis padres, Fuente inagotable de Amor. Mi madre; mujer noble, que a diario incansablemente dirige una oración a Dios por su hija y pide por su protección donde quiera que esté. A mi padre, de quién herede ese temple de lucha ininterrumpida para cumplir cada meta trazada. A mi hermano Fabián, gracias por el apoyo invaluable de velar por ellos durante mi ausencia.

A mi esposo, compañero incondicional, quien hace tres años decidió emprender conmigo este proyecto; y muy complacidamente y con gran compromiso velo por el bienestar de nuestro hijo; Hoy muy orgullosamente reitero que hiciste un gran trabajo Javier Marín. Tu apoyo fue piedra angular para poder cristalizar este sueño.

A mis demás familiares, Amigos de casa (Sugeidy, Milena y Karina), compañeros y Amigos de Postgrado, Eneivis, Adriana, y Alexander he cosechado el tesoro más valioso con ustedes; Sin duda alguna crecimos juntos en este viaje, sin perder la mirada sobre un mismo horizonte.

A la Ilustre Universidad de Los Andes por abrir nuevamente sus puertas para mi formación académica, y al Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax por convertirse en mi segundo hogar.

A los protagonistas de este trabajo; los pacientes, a ellos me debo.

Al Dr. Mario Pérez por ser la idea creadora de esta investigación. Gracias por sembrar esa sed de conocimientos en sus discípulos.

A la Dra. Yelitza Vega, por su constancia y buena disposición, por cultivar con su ejemplo el amor por la especialidad y dedicación por nuestros pacientes. Ser una gran compañía en este transitar académico, no tan fácil pero finalmente hermoso.

A la Dra. Maryalejandra Mendoza, mujer y profesional de gran temple, de quien me llevo los más grandes ejemplos, gracias por su apoyo personal, orientación y moldear en mí un ser de gran valentía.

A los demás Adjuntos, Mis Maestros del Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax, de todos los hoy presentes y los que ya no están; me llevo las mejores experiencias y aprendizajes. Es un honor ser, haber y seguir siendo su alumna.

A mis compañeros Residentes, espero haber dejado en cada uno un ejemplo de humildad y perseverancia. De ustedes también me llevo aprendizajes. Vamos que sí se puede!

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
I. Introducción	1
I.1. Formulación y delimitación del problema	1
I.2. Justificación	3
I.3. Factibilidad	4
I.4. Marco teórico	5
I.5. Antecedentes	13
I.6. Objetivos Generales	16
I.7. Objetivos Específicos	16
II. Materiales y Métodos	17
II.1 Tipo de estudio	17
II.2 Muestra	17
II.3 Sistema de variables	17
II.4 Criterios de Inclusión	18
II.5 Criterios de Exclusión	18
II.6 Procedimientos	19
II.7 Materiales y recursos humanos	29
II.8 Análisis estadístico	20
III. RESULTADOS	21
IV. DISCUSION	37
V. CONCLUSIONES	45
VI. RECOMENDACIONES	47
VII. LIMITACION DEL ESTUDIO	48
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	49

IX ANEXO N 1	52
ANEXO N 2	54
ANEXO N 3	55
ANEXO N 4	56

www.bdigital.ula.ve

LISTA DE FIGURAS

	Pàg
Figura N 1 Proporción de pacientes con cáncer de pulmón con hábito tabáquico	21
Figura N 2 Actividad del hábito tabáquico al momento del diagnóstico de cáncer de pulmón	22
Figura N 3 Figura 3. Síntomas respiratorios de los pacientes con cáncer de pulmón	23
Figura N 4 Índice de Karnofsky de los pacientes con cáncer de pulmón	24
Figura N 5 Tipo de cáncer según histopatología del tumor de los pacientes con cáncer de pulmón.	24
Figura N 6 Presencia de metástasis del cáncer de los pacientes con cáncer de pulmón	25
Figura N 7 Estadio tumoral en pacientes con cáncer de pulmón.	26
Figura N 8 Distribución de los valores hematológicos en los pacientes con cáncer de Pulmón	27
Figura N 9 Distribución de la anemia en los pacientes con cáncer de pulmón	28
Figura N 10 Distribución de los Índices NLR y PLR	29
Figura N 11 Estimador de Kaplan y Meier para el tiempo de fallecimiento por cáncer de pulmón	30
Figura N 12 . Estimación de supervivencia según variables clínicas en pacientes con CP	31
Figura N 13 Estimación de supervivencia según variables de condición tumoral en pacientes con CP	32
Figura N 14 Estimación de supervivencia según tratamiento recibido en pacientes con CP	34
Figura N 15 Estimación de supervivencia de acuerdo a los variables hematológicos en pacientes con CP	35

RESUMEN

La transformación maligna de la inflamación como un proceso biológico muy complejo a menudo requiere patógenos, células, genes y otros factores que intervienen de forma conjunta. Los efectos inflamatorios de cáncer reflejan respuestas no específicas a la hipoxia del tumor, lesión de los tejidos y necrosis, lo que indica una correlación entre las células cancerosas, el sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria. Se reconoce un microambiente inflamatorio asociado a tumores que se caracteriza por alteraciones en los leucocitos neutrófilos, linfocitos y plaquetas, mientras que la anemia se ha catalogado como un marcador de agresividad tumoral. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de valores hematológicos como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón. **Métodos:** investigación observacional donde se revisaron historias clínicas de 100 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón para conocer sus niveles hematológicos, tipo histológico y supervivencia (meses). **Resultados:** Se determinó una asociación inversa entre la supervivencia y valores serológicos de corte ≥ 300 en la relación plaquetas/linfocitos (PLR), y ≥ 5 para relación neutrófilo/linfocitos (NLR). No se demostró asociación entre anemia y supervivencia. **Conclusiones:** Es posible evaluar la respuesta inflamatoria sistémica asociada al cáncer de pulmón usando parámetros hematológicos: NLR y PLR, como indicadores de supervivencia.

Palabras claves: cáncer, pulmón, neutrófilos, plaquetas, linfocitos, anemia, supervivencia.

ABSTRACT

The malignant transformation of inflammation as a very complex biological process often requires pathogens, cells, genes, and other factors to intervene together. The inflammatory effects of cancer reflect nonspecific responses to tumor hypoxia, tissue injury, and necrosis, indicating a correlation between cancer cells, the immune system, and the inflammatory response. A tumor-associated inflammatory microenvironment is recognized, characterized by alterations in neutrophilic leukocytes, lymphocytes, and platelets, while anemia has been classified as a marker of tumor aggressiveness. Objective: To evaluate the usefulness of hematological values as a prognostic factor for survival in patients with a diagnosis of lung cancer. Methods: observational research where the medical records of 100 patients diagnosed with lung cancer were reviewed to determine their hematological levels, histological type and survival (months). Results: An inverse association was determined between survival and serological cut-off values ≥ 300 in the platelet / lymphocyte ratio (PLR), and ≥ 5 for the neutrophil / lymphocyte ratio (NLR). No association between anemia and survival was demonstrated. Conclusions: It is possible to evaluate the systemic inflammatory response associated with lung cancer using hematological parameters: NLR and PLR, as indicators of survival.

Key words: cancer, lung, neutrophils, platelets, lymphocytes, anemia, survival.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

FORMULACIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón representa la neoplasia más frecuente en el mundo luego del cáncer de mama en las mujeres y el cáncer de próstata en los hombres. Además de su frecuencia, reviste importancia capital por sus bajos índices de supervivencia, solo en Europa, se calcula que aproximadamente el 92,5% de los casos diagnosticados fallecen anualmente. Las estimaciones señalan un crecimiento de del número de casos a nivel mundial, en España particularmente, se describe en la última década un incremento de la incidencia del tumor de un 17%, asociada al aumento del número de casos en el sexo femenino. Se prevé que para este año 2020, cerca de 30.000 personas recibirán un diagnóstico de cáncer de pulmón (solo en España), una situación que sin dudas es alarmante. En virtud de todo ello, no cabe duda que el manejo del paciente con cáncer de pulmón representa un desafío para la medicina moderna y el enfoque a los nuevos tratamientos debe seguir en curso, existiendo la necesidad de optimizar estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas que permitan mejorar el desenlace de los pacientes que lo padecen.³⁻⁵

La medición del hemograma sanguíneo es un método económico y sencillo que se realiza en casi todos los pacientes oncológicos, allí se evalúan niveles de leucocitos, neutrófilos y plaquetas, marcadores de la inflamación sistémica que se sabe juegan un papel principal en la destrucción mediada por células de las células cancerosas.⁷ En estudios recientes, se ha demostrado que la relación entre neutrófilos y linfocitos (NLR) y la proporción plaquetas/linfocitos (PLR) al ser marcadores inflamatorios precoces y veraces tienen un valor pronóstico en muchos tipos de cáncer. En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNP) el NLR ha demostrado tener

valor pronóstico en la determinación de la supervivencia, de tal forma que los pacientes con mayor inflamación sistémica al momento del diagnóstico pueden tener una enfermedad más agresiva y deben ser tratados con prontitud y potentemente, mientras que un NLR creciente durante el tratamiento puede ser un precursor de progresión de la enfermedad y del fracaso del tratamiento.⁹

Otros factores hematológicos evaluables de forma casi rutinaria y no menos importantes son la hemoglobina y el hematocrito; por una parte se conoce que la anemia representa una preocupación clínica en el cáncer de pulmón, pues la convergencia de ambas entidades empeora los síntomas característicos como disnea, fatiga y debilidad, lo que da como resultado un deterioro sustancial de funcionamiento físico y una disminución de la calidad de vida. En otro orden de ideas, se ha demostrado que la anemia es un factor de riesgo para un control tumoral locoregional deficiente y un factor de supervivencia después de un tratamiento potencialmente curativo para el cáncer de pulmón.⁶

www.bdigital.ula.ve

A pesar del tratamiento agresivo, el pronóstico para pacientes con cáncer de pulmón sigue siendo pobre. Las tasas de supervivencia esperada a 5 años para todos los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón es aproximadamente el 14%, que es solo una ligera mejoría sobre la tasa de supervivencia del 8% reportado hace 40 años. Esto determina una estrecha correlación entre incidencia y mortalidad, de manera que se puede estudiar la evolución de la epidemia en una población dada a partir de los datos de mortalidad.⁷

Actualmente se conoce que menos de la mitad de los pacientes diagnosticados con CPNP sobreviven durante 2 años, incluidos los diagnosticados con enfermedad en estadio I. Mientras que el pronóstico para pacientes con Cáncer de pulmón de células pequeñas CPCP es algo mejor y depende de la etapa de la enfermedad; estos factores desafían al clínico a equilibrar el tratamiento de

enfermedades, controlar la mayor cantidad de variables pronosticas posibles (entre ellas la anemia) para proporcionar un manejo optimo que pudiera incidir sobre la supervivencia, así como en mejorar la calidad de vida del paciente con cáncer de pulmón. ^{5,7}

JUSTIFICACIÓN

El incremento de pacientes con cáncer de pulmón y la elevada tasa de mortalidad que éste desencadena justifica la búsqueda de factores asociados a la supervivencia. La temprana identificación de todos aquellos elementos que pudieran condicionar alteraciones en la historia natural de un tumor mejoraría el manejo del paciente y la coordinación de acciones para el seguimiento de la enfermedad.

La presente investigación pretenderá determinar si la anemia y los índices de inflamación sistémica NLR y PLR constituyen factores predictivos en la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón en el momento de su diagnóstico, lo que podría favorecer el realizar intervenciones terapéuticas oportunas y el desarrollo de estrategias más asertivas para el monitoreo multidisciplinario. Igualmente, el estudio de estos elementos séricos servirá como precursor para la determinación de otros biomarcadores inmunológicos e histológicos involucrados en la historia natural de la enfermedad que despierten interés en próximas investigaciones.

FACTIBILIDAD

El desarrollo de esta investigación fue posible por ser el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA) centro especializado de atención médica tipo IV, que acoge servicios clínicos como Neumonología y Oncología médica, lugar de referencia para una extensa zona geográfica del occidente del país, representando así centro de evaluación de un número considerable de pacientes con patologías neoplásicas. El instituto cuenta además con departamento de estadística, quien lleva a cabo el registro de dichas historias médicas, donde de forma rutinaria se recoge información de los parámetros séricos; como la hematología por ser una de las evaluaciones paraclínicas de menor costo, uso regular, aplicación sencilla y resultados rápidos, con un uso extendido por los profesionales de la salud.

www.bdigital.ula.ve

MARCO TEÓRICO

El cáncer de pulmón (CP) representa la causa principal de muerte por cáncer en el mundo desarrollado.¹ Es la enfermedad neoplásica más mortal en Latinoamérica y la que recibe menos atención del sector salud, de acuerdo con el estudio *Cáncer de Pulmón en América Latina*. El informe, que incluye datos de 12 países de la región, reveló que esta enfermedad es responsable de 60,000 decesos al año, lo que representa 12% de las muertes por cáncer en América Latina. La relación entre mortalidad e incidencia, una medida que permite estimar cómo los sistemas de salud responden a una enfermedad, es de 89% en centro América. En México por ejemplo, el 99% de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en fase III o IV, y cuanto más tardío es el diagnóstico, peor es el pronóstico.¹¹

Los hombres de raza negra son aproximadamente 20% más propensos a padecer cáncer de pulmón en comparación con los hombres de raza blanca. La tasa de cáncer de pulmón ha demostrado una elevada prevalencia en mujeres durante las últimas décadas, esto debido al marcado incremento del hábito tabáquico de este género.³

Factores de riesgo

El humo del tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CP. Los fumadores tienen un riesgo entre 15 y 25 veces mayor que los no fumadores de padecerlo; de la misma forma, la exposición pasiva al humo del tabaco incrementa el riesgo de desarrollar CP entre un 20 y un 30% respecto a la población no expuesta. El riesgo está relacionado con el número de cigarrillos, la duración del hábito, la edad de inicio, la profundidad de la inhalación del humo y la cantidad de alquitrán y nicotina de los cigarrillos; por tanto, el consumo de cigarrillos es el elemento que confiere el carácter de epidemia a la enfermedad. Dejar de fumar produce una disminución gradual

del riesgo de cáncer pulmonar, tras 15 años de abstinencia, el riesgo se aproxima al de la población no fumadora, aunque sin alcanzarlo.

Por su parte, la exposición continua a la combustión de compuestos de biomasa, el contacto laboral con alquitrán, hollín, arsénico, cromo y níquel y, sobre todo, al asbesto, incrementa el riesgo de CP, al igual que la exposición a radiaciones ionizantes, ya sean de transferencia energética lineal baja rayos x y gamma o alta radon y neutrones. Otros factores de riesgo reconocidos para CP son una dieta baja en frutas y vegetales, la presencia de enfermedad obstructiva crónica, el antecedente de tuberculosis pulmonar y las neumoconiosis.

Clínica

El CP suele ser clínicamente silente durante la mayor parte de su curso. Sin embargo, en el momento del diagnóstico, el 90% de los pacientes están sintomáticos; en el resto, el diagnóstico de CP se sospecha por hallazgos radiológicos. Los síntomas y signos derivan del crecimiento tumoral local, de la obstrucción o invasión de las estructuras adyacentes, de la afectación de los grupos ganglionares regionales, de la diseminación hematógena extratorácica y de los efectos ocasionados por sustancias biológicas producidas por el tumor –síndromes paraneoplásicos.¹

La clasificación anatomopatológica tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Existen dos grandes grupos de CP: carcinoma no microcelular y carcinoma de células pequeñas. Dentro del grupo carcinoma no microcelular se encuentran el epidermoide incluyendo el escamoso, el adenocarcinoma, incluyendo el bronquioloalveolar; el de células grandes incluyendo el de células gigantes y el de células claras y los mixtos, como el adenoescamoso. El carcinoma epidermoide tiende a invadir localmente antes de diseminarse sistémicamente; por el contrario, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes muestran tendencia a extenderse

extratorácicamente de forma temprana. El carcinoma epidermoide suele originarse en la vía aérea central, en zonas del epitelio crónicamente dañado, pasando por las fases de metaplasia, displasia y carcinoma. El carcinoma de células grandes representa a un grupo de tumores indiferenciados al microscopio óptico y que muestran marcadores de diferenciación glandular o neuroendocrina al microscopio electrónico; suele asentar en la periferia, sin clara relación con el bronquio. La mayoría de los adenocarcinomas también se originan periféricamente; el carcinoma bronquiolo-alveolar es un subtipo de adenocarcinoma con un patrón de crecimiento puramente bronquiolo-alveolar, sin invasión del estroma, vasos ni pleura; es el tumor de mejor pronóstico, debido a su alto grado de diferenciación.¹

El carcinoma de células pequeñas es el más agresivo, con una tasa de crecimiento rápida y una tendencia a metastaziar tempranamente en mediastino y en los tejidos extratorácicos. El 85% de los casos se origina en la submucosa de la vía aérea central; histológicamente se caracteriza por una proliferación de células de bordes mal definidos, citoplasma escaso, cromatina nuclear de gránulos finos y nucléolos ausentes o discretos, con un alto índice mitótico y tendencia a la necrosis.¹

Histología y Supervivencia

Patológicamente, 85% de los casos totales de cáncer de pulmón corresponden al carcinoma no microcítico o de células no pequeñas (CPNP) y el 15% son cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).⁶ El pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón varía de acuerdo a la histología del mismo, y por otra parte depende claramente del estadio tumoral en que se diagnostica la enfermedad. Varios estudios han demostrado que es posible detectar alteraciones genéticas y moleculares en lavados broncoalveolares de pacientes con cáncer de pulmón y se están llevando a cabo trabajos prospectivos que determinarán su posible uso en el diagnóstico precoz.⁴ Otras investigaciones revelan factores moleculares relacionados con la respuesta a la terapia, los patrones

de toxicidad y el pronóstico del enfermo de cáncer de pulmón. Por lo cual se realiza investigación exhaustiva dedicada a la elucidación del conjunto de alteraciones genéticas y de las vías moleculares que predisponen al cáncer de pulmón y/o afectan la historia natural de la enfermedad.⁴

Las estadísticas sobre la supervivencia en las personas con cáncer de pulmón dependen de la etapa (extensión) de la enfermedad al momento del diagnóstico. A pesar de que el pronóstico del cáncer de pulmón es muy grave, algunas personas con cánceres en etapas más tempranas se curan². Las tasas de mortalidad en cáncer de pulmón se manifiestan siempre entre 10 y 20 años después de que se produzcan los mayores picos de consumo de tabaco. Las muertes por este tumor en mujeres han aumentado un 76% en la última década³

Anemia y Cáncer

La eritropoyesis es un proceso dinámico y complejo que mantiene el número de circulación de los eritrocitos dentro de un rango relativamente estrecho, bajo las cambiantes condiciones fisiológicas en individuos normales. Además de los nutrientes esenciales como hierro, ácido fólico y vitamina B 12, un número de factores de crecimiento están implicados en la diferenciación de células progenitoras eritroides y la proliferación. El más importante de estos es la eritropoyetina (EPO), que se produce en respuesta a la hipoxia, principalmente en el riñón y en menor medida en el hígado. Una vez EPO alcanza el microambiente de la médula, que interactúa con receptores específicos expresados en las células progenitoras eritroides y parece actuar como un factor mitógeno o la supervivencia, dependiendo de la etapa de maduración de la célula.¹⁰

Numerosos factores pueden contribuir a la anemia, que incluyen sangrado asociado a un tumor, la hemólisis, hiperesplenismo con hemofagocitosis, disfunción renal que resulta en reducción de la producción de EPO, deficiencias nutricionales, daños óseos por metástasis y toxicidades asociados

con la quimioterapia y la radioterapia. Al igual que en las condiciones inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, la activación de la inmunidad mediada por células también se produce en pacientes con cáncer. Por ejemplo, la activación de células T y macrófagos resulta en el aumento de expresión de diversas citoquinas inflamatorias, incluyendo el interferón gamma, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral alfa.⁷

La anemia relacionada con el cáncer es un trastorno mediado por citoquinas resultado de interacciones complejas entre las células tumorales y el sistema inmune que finalmente interrumpe la eritropoyesis normal. A menudo la anemia no puede ser completamente explicado por las causas descritas tradicionalmente como infiltración de la médula ósea, la pérdida de sangre, hemólisis, renal, trastornos hepáticos, endocrinos o deficiencias nutricionales, muchos otros factores también pueden contribuir al desarrollo de la anemia en pacientes con cáncer.⁷

Una hipótesis es que la hipoxia tumoral puede estimular la angiogénesis, que es un marcador de agresividad tumoral aumentada. Se sabe que las células tumorales secretan varias moléculas solubles, incluidas la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- α . Estas moléculas pueden disminuir las concentraciones de hemoglobina cambiando el estado hematopoyético, suprimiendo la eritropoyesis y eritropoyetina y perjudicando la respuesta de la eritropoyetina y células progenitoras eritroides.⁷

Además, en pacientes con metástasis óseas, la afectación de la médula puede conducir al fracaso medular, que puede causar niveles bajos de hemoglobina y posteriormente conducen a hipoxia, que podría inducir cambios genómicos y mejorar el desarrollo de malignidad. La hipoxia también puede aumentar por la angiogénesis del tumor y metástasis acelerada. Además, la hipoxia puede estimular en las células tumorales resistencia a la quimioterapia y radioterapia.

La sobreexpresión de ciertas citoquinas inflamatorias pueden reducir significativamente la producción de EPO (resultados in vitro apoyados por datos clínicos en pacientes anémicos con tumores sólidos), condicionan la supervivencia acortada de los glóbulos rojos, la supresión de las células progenitoras eritroides, deterioro de la utilización del hierro y la producción de eritropoyetina inadecuada.⁷

Las estimaciones de la incidencia y prevalencia de la anemia en pacientes con cáncer han variado considerablemente, probablemente debido a las diferencias en las poblaciones de pacientes y metodologías de estudio. Muchos de los primeros estudios sólo informaron la incidencia de los más severos grados de anemia (hemoglobina [Hb] 8,0 g / dl, de acuerdo a los estándares de la Organización Mundial de la Salud [OMS] de grado 3 ó 4), que se cree que tienen las mayores consecuencias fisiológicas. Sin embargo, un creciente cuerpo de datos clínicos indica que la anemia leve (Hb 12,0 g/dl) tiene un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y los resultados clínicos del tratamiento, por lo que se sugiere evaluar con precisión la incidencia y la prevalencia y las características clínicas de la anemia en un amplio espectro de pacientes oncológicos.⁷

Índices NLR y PLR plasmáticos y Cáncer

Cada vez son más los factores que se han implicado en la supervivencia de las neoplasias, algunos básicos como el tipo y extensión tumoral, otros dependientes del huésped como edad, sexo y peso, y otros marcadores séricos como los valores de la enzima deshidrogenasa láctica (LDH) y del antígeno carcinoembrionario (CEA), sin embargo sigue la investigación activa de nuevos biomarcadores inmunológicos e histológicos tales como la molécula-1 de adhesión intercelular (IDM-1) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los cuales tienen como desventaja ser costosos, ser inaccesibles en muchos contextos y a menudo requieren mucho tiempo

para su determinación. Por lo tanto, a priori, no queda ningún factor pronóstico prometedor que puede ser fácilmente detectado y estrechamente vinculado a los resultados clínicos de los pacientes con cáncer de pulmón. ^{8,9}

El entorno inmune tumoral juega un papel importante en la progresión del tumor mediante la estimulación de un proceso inflamatorio que conlleva a la promoción de la angiogénesis, metástasis tumoral y proliferación de células cancerosas. Se ha sugerido que los neutrófilos y los linfocitos T y B pueden desempeñar un papel vital en la inflamación del tumor. El desequilibrio entre los neutrófilos y los linfocitos se piensa es secundario a la hipoxia condicionada por el tumor o a la necrosis asociada con efectos anti-apoptóticos. El desequilibrio de la proporción de neutrófilos respecto a linfocitos (**NLR**) circulantes en pacientes con tumores pueden ser un índice representativo de inflamación sistémica, estudios recientes han presentado evidencia sólida para apoyar la importancia biológica y pronóstico de un microambiente tumoral pro-inflamatoria en la progresión del cáncer. ⁸

Recientemente estudios sobre NLR, calculados a partir de pruebas de sangre periférica, lo identificó como un biomarcador de pronóstico independiente y fácilmente disponible en relación con la supervivencia pobre en numerosos tipos de cáncer, incluyendo cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer gástrico y cáncer de esófago. Además, una serie de estudios han explorado la correlación entre el NLR y el pronóstico de cáncer de pulmón.⁸

Un elevado NLR implica un aumento del recuento de neutrófilos y/o una disminución del recuento de linfocitos, así como una linfopenia relativa. Los linfocitos tienen un papel importante en la defensa del tumor, que inhibe la proliferación de células tumorales y la migración. Sin embargo, una gran cantidad de neutrófilos ha indicado influir en la actividad citolítica de los linfocitos o células asesinas naturales, así como la proliferación de células T de represión. Por lo tanto, los neutrófilos

en el microambiente tumoral podrían tener un impacto negativo que estimula el crecimiento del tumor, la misma manera que la reducción de linfocitos resulta ser un factor pronóstico adverso.⁸

El NLR representa entonces, el estado de equilibrio entre los neutrófilos y linfocitos. Cuanto mayor NLR es, más obvio el estado de desequilibrio es, es decir, más grave es la respuesta inflamatoria y es más fuerte la supresión inmune. Una elevada NLR indica una disminución en la respuesta anti-tumor mediada por linfocitos T y la liberación de citoquinas inflamatorias por los neutrófilos, ambos factores estimulantes del microambiente del tumor y promotores de la metástasis tumoral.⁹

La mayoría de los estudios sugieren que la relación plaquetas/linfocitos (**PLR**) tiene el efecto similar con NLR para predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer. El mecanismo de mal pronóstico causada por PLR elevado puede estar relacionado con la metástasis tumoral o la reducción de linfocitos asociado con un aumento del recuento de plaquetas en pacientes con cáncer. Durante el proceso inmunológico, las plaquetas se activan y liberan una cierta cantidad de factores de crecimiento, que están implicados en la proliferación y adhesión de células tumorales y de este modo promueven la aparición y la invasión de tumores. La investigación específica en cáncer de pulmón sugiere la alta PLR se asocia con baja calidad de vida y supervivencia más corta en los pacientes con CPNP.⁹

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

1. Liu Y, Bai P, Zhou Z, Jiang C, Xu Z, Fan X. China, 2019. (n=1062 pacientes)

TITULO	METODO DE INVESTIGACION	CONCLUSION
“Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón: una revisión sistemática y meta-análisis de estudios epidemiológicos.”	Meta-análisis de 22 estudios	El recuento de plaquetas y neutrófilos y su relación con los niveles de linfocitos podrían ayudar a predecir un mal pronóstico en CPCP.

2. Souilah S, Dermech N, Benbetka Y, Djami M, Rabah K. Nort Americ, EEUU. 2018. (n=264 pacientes)

TITULO	METODO D INVESTIGACION	CONCLUSION
“La anemia durante el cáncer de pulmón”	Retrospectivo	Tanto la prevalencia e incidencia de la anemia en el cáncer de pulmón se deben tomar en consideración a causa su fuerte correlación con la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón.

3. Singh N, Bhatt S, Muthu V, Prasad K, Behera D, Sharma P. North India, 2018. (n=138 pacientes)

TITULO	METODO DE INVESTIGACION	CONCLUSION
“Alta prevalencia de anemia en cáncer de pulmón recién diagnosticado en pacientes sometidos quimioterapia: asociaciones y valor pronóstico”	Prospectivo	La anemia es frecuente en los pacientes con diagnóstico CP, con mayor prevalencia en ADC y empeora después de recibir quimioterapia representando en estos pacientes un peor pronóstico.

4. *Ozyurek B, Ozdemirel T, Buyukyaylaci S, Ozden, Erdogan Y, Kaplan T.* Asia, (n=386 pacientes)

TITULO	METODO DE INVESTIGACION	CONCLUSION
“Valor pronóstico de Neutrófilos/Linfocitos (NLR) en casos de cáncer de pulmón”	Retrospectivo	El recuento de linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, hematocrito y NLR son útiles en la determinación del pronóstico en los pacientes con cáncer de pulmón. NLR podría ser más importante en la determinación del pronóstico de CPNP que en los casos de CPCP. El tiempo medio de supervivencia fue menor en los pacientes de CPCP.

5. *Kang M, Go S, Canción H, Lee A, Kim S, Jeong B, Ling H y Lee G.* China, 2014. (n=187 pacientes)

TITULO	METODO DE INVESTIGACION	CONCLUSION
“El impacto pronóstico de la proporción de neutrófilos-linfocitos en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas”	Retrospectivo	Los altos niveles de NLR para el momento del diagnóstico se asociaron con mal estado general, etapa avanzada, y menor tasa de respuesta. La mediana de supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron peores en el grupo de alto NLR altos.

6. *Gu X, Tian T, Jing X, Tian 2 & Zhang X.* China, 2016. (n=3656 pacientes)

TITULO	METODO DE INVESTIGACION	CONCLUSION
“Significado pronóstico de la relación de neutrófilos a los linfocitos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas: Un Metanálisis.”	Meta-análisis	NLR elevado pretratamiento podría ser un factor predictivo de mal pronóstico para los pacientes con CPNP.

7. Yu Y, Qian L y Cui J. China, 2017. (n=7219 pacientes)

TITULO	METODO DE INVESTIGACION	CONCLUSION
“Valor de proporción neutrófilos a linfocitos como pronóstico en cáncer de pulmón: Un meta-análisis de 7.219 pacientes”	Meta-análisis	La elevación de NLR en pretratamiento se asoció con el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón. Por lo tanto, NLR puede ser un biomarcador pronóstico fácilmente accesible y eficaz en el cáncer de pulmón, ya que puede ser evaluada durante las pruebas de sangre de rutina.

8. Cedre's S, Torrejón D Martínez A, Martínez P, Navarro A, Turquía. 2012. (n=171 pacientes)

TITULO	METODO D INVESTIGACION	CONCLUSION
“Neutrófilos a la proporción de linfocitos (NLR) como un indicador de mal pronóstico en la etapa IV de cáncer de pulmón de células no pequeñas”	Retrospectivo	NLR elevado reveló ser un factor pronóstico de supervivencia más corta en pacientes con CPNP avanzado y la variación del NLR durante el primer ciclo de tratamiento predice la supervivencia. NLR es una prueba fácil de medir, reproducible que podría ser considerada para ser incorporado en la práctica de rutina en pacientes con CPNP para seguimiento

9. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, y Qingyong X. China, 2015. (n=909 pacientes)

TITULO	METODO DE INVESTIGACION	CONCLUSION
“Índice inmune-inflamación sistémico, Sobre la base de los recuentos de plaquetas y de relación de Neutrófilos Linfocitos, es útil para predecir el pronóstico en Cáncer de pulmón microcítico”	Retrospectivo	La combinación de recuento de plaquetas y neutrófilos con los niveles de linfocitos podría ayudar a predecir un mal pronóstico en CPCP.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la utilidad de los valores hematológicos como factor pronóstico de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón entre Enero 2013 y Diciembre 2017 que concurren a la unidad de Neumonología IAHULA en dicho periodo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer el estado vital y el tiempo de supervivencia en meses en los pacientes con Cáncer de Pulmón.
- Evaluar la asociación entre los niveles de hemoglobina y la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón.
- Conocer el comportamiento de NLR y su influencia en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón.
- Demostrar si la relación PLR séricos influyen como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón.
- Determinar si existe diferencia significativa del tiempo de supervivencia medida en meses de pacientes con Cáncer de pulmón de células pequeñas y Cáncer de pulmón de células no pequeñas y su relación con los marcadores hematológicos evaluados.

CAPITULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Investigación Observacional prospectiva no concurrente que se llevó a cabo con la finalidad de evaluar algunos parámetros hematológicos como factores predictivos de supervivencia en los pacientes con diagnóstico de Cáncer de pulmón entre enero 2013 y diciembre 2017 que acudieron al Servicio de Neumonología del IAHULA y cuyos datos fueron obtenidos del departamento de Archivo de Estadísticas de la salud de dicha institución.

MUESTRA

Estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de Cáncer de Pulmón atendidos en la consulta de Neumonología del IAHULA, que cumplieron con los criterios de inclusión, durante el período Enero 2013 y Diciembre 2017.

SISTEMA DE VARIABLES

Variables independientes

- Niveles de hemoglobina sérica
- NLR
- PLR
- Tipo Histológico de Cáncer de pulmón.

Variables dependientes

- Tiempo de sobrevida

Variables intervinientes

- Sociodemográficas:
 - Hábito tabáquico

- Edad y Sexo
- Clínica
- Índice de Karnofsky
- Presencia de comorbilidades
- Dependientes de la patología:
 - Estadificación de Cáncer.
 - Presencia de metástasis
 - Tratamiento: estimulantes de eritropoyetina, quimioterapia y radioterapia

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Pacientes con Cáncer de Pulmón confirmado a través de diagnosticado histopatológico, que cuenta con hematología completa en un máximo de 3 meses previos al diagnóstico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que presenten alguna otra patología hemato-oncologica y/o uso de medicamentos que afecte la producción de eritropoyetina.
- Ausencia de exámenes histopatológico, inmunohistoquímica o de cualquier otra índole que impidan corroborar el diagnóstico de Ca de pulmón.
- Presencia de comorbilidades descompensadas.

PROCEDIMIENTO

Se registraron datos obtenidos a partir de historias clínicas en la unidad de Archivos de historias Médicas del IHULA, de pacientes que fueron atendidos en dicho centro de salud bajo el servicio de Neumonología y oncología, y que cursaron con diagnóstico de cáncer de pulmón entre Enero del 2013 y Diciembre del 2017 en el instrumento de recolección de datos creado para este estudio; posteriormente se verificó el estado vital actual del paciente a través de llamadas telefónicas, gracias a la obtención de datos personales registrados en el historial médico, y en caso de fallecimiento, se interrogó sobre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la neoplasia hasta su deceso.

RECURSOS, MATERIALES Y SUMINISTROS

Recursos humanos

- Investigador principal
- Pacientes con cáncer de pulmón
- Tutor Especialista en Neumonología
- Co-tutor: Especialista de Neumonología
- Licenciado en Estadística de la Salud

Recursos institucionales

- Consultorio del servicio de Neumonología del IAHULA
- Departamento de Archivo de Estadística de Salud del IAHULA

Recursos financieros

- Del Autor

Recursos materiales

- Instrumento de recolección de datos.

- Papelería
- Computadora
- Historias Médicas

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de las variables incluidas en el estudio se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS.25 para Windows. Los análisis descriptivos de las variables cualitativas se presentaron en tablas y/o gráficos en valores absolutos y porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizaron las medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y las de dispersión (rango, desviación estándar).

Para determinar la asociación estadística inferencial, se utilizó el test de la t de Student para comparar medias de variables continuas normales, y el test del chi cuadrado (χ^2) para el estudio de las variables categóricas, dicotómicas o politómicas. Para determinar la asociación epidemiológica se utilizó el Riesgo Relativo con el 95% del intervalo de confianza. Todos los test de significación serán de dos colas y como criterio de significación estadística el de $p \leq 0,05$.

El seguimiento se realizó hasta julio 2020, la supervivencia global (SG) se calculó a partir de la fecha del diagnóstico patológico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa y a partir de esta información se construyeron las curvas de Kaplan-Meier. Las curvas se compararon mediante la prueba de log-rank. El análisis de supervivencia multivariable se realizó mediante regresión de Cox realizado para evaluar las características del paciente asociados con alta NLR, PLR, baja HB, tipo histológico de cáncer. Factores con una asociación de pronóstico en el análisis univariante se introdujeron en un modelo de regresión de Cox multivariado.

CAPITULO III

RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes con el diagnóstico de Cáncer de pulmón, de los cuales el 63% correspondió al género masculino, con un promedio de edad de 61,38 años (DE: 11,13 años).

Al indagar los factores de riesgo relacionados al cáncer de pulmón el más frecuentemente reportado fue el hábito tabáquico, observándose un predominio de pacientes fumadores (81%). Figura 1. Cuya intensidad del hábito fue medida de acuerdo al índice paquetes/año que señaló el promedio de cigarrillos en 34,94 paq/a (DE: 24,0), con rango inferior a menos de 1paq/a y rango máximo de 120 paq/a.

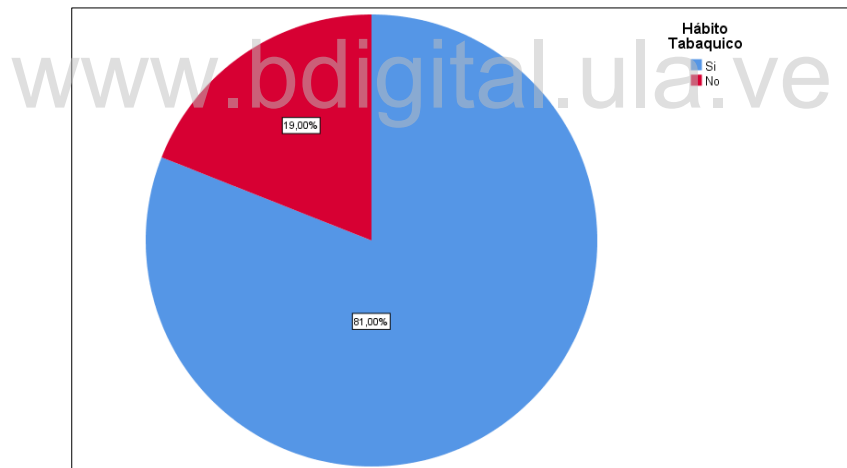


Figura 1. Distribución de pacientes con cáncer de pulmón y hábito tabáquico.

En la figura 2 se evalúa el estatus de fumador al momento de hacer el diagnóstico de cáncer de pulmón, observando que el 58,02% de los pacientes habían abandonado el hábito tabáquico, el 29,63% permanecían como fumadores activos y el 12,35% eran fumadores deshabitados (menos de 6 meses de abandono).

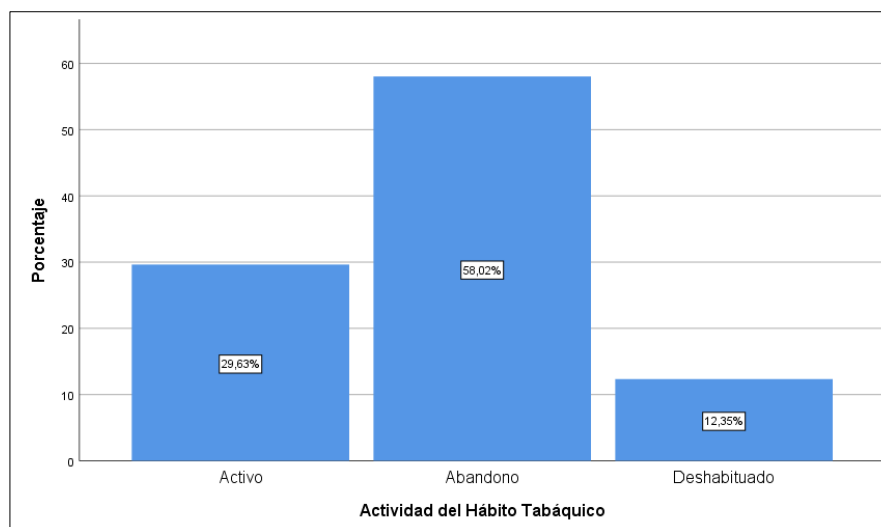


Figura 2. Actividad del hábito tabáquico al momento del diagnóstico de cáncer de pulmón.

La exposición a compuestos de biomasa de forma significativa fue referida en 26 % de los pacientes, con un promedio de 188,38 h/año (DE: 146,3). Sólo el 6% de los pacientes refieren contacto con asbesto.

www.bdigital.ula.ve

Condición Clínica

La mitad de los pacientes no refieren enfermedades crónicas preexistentes, de los que presentan comorbilidades la más prevalente es la hipertensión arterial, seguida de la diabetes; en este punto es notorio que sólo el 3% de los pacientes manifestaron padecer de una enfermedad crónica respiratoria que pudiera estar ligada al cáncer, EPOC fue la única reportada.

Se revisó el estado nutricional, encontrando que existe normopeso en 62% de los pacientes, y según el reporte de la historia sólo el 17% presenta desnutrición. Sin embargo, al buscar el dato pérdida de peso como un síntoma común entre los pacientes oncológicos, en el 58% los mismos se identifica una pérdida de peso considerable.

Se estudian los síntomas prominentes en la esfera respiratoria al momento del diagnóstico de cáncer de pulmón. En la figura 3, se puede observar que el síntoma respiratorio más frecuente entre los pacientes fue la tos seca, está presente en un 38,85% de los pacientes, seguido por la disnea que está presente en el 27,19% de los pacientes y por dolor torácico que está presente en el 18,64% de los pacientes, es notorio que el 10% de los pacientes no experimentaban síntomas en el lapso en que fueron diagnosticados.

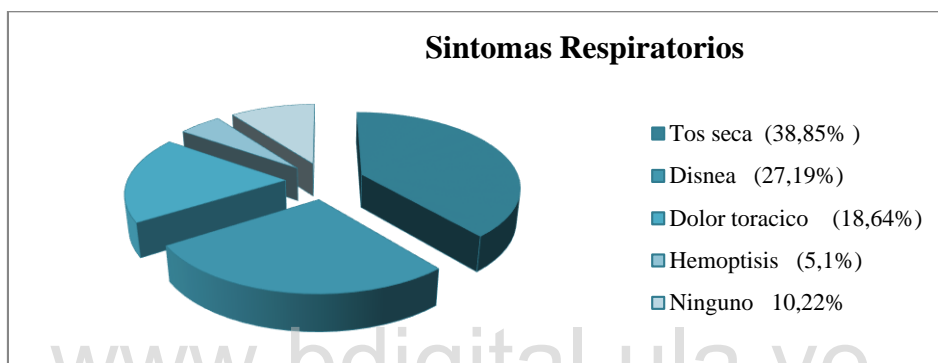


Figura 3. Síntomas respiratorios de los pacientes con cáncer de pulmón.

El índice de Karnofsky fue evaluado como instrumento estándar que permite conocer el estado general del paciente oncológico, cuyo promedio se situó en un índice de Karnofsky de 90. La curva de distribución presenta una asimetría positiva, registrándose las frecuencias más altas en los valores más elevados (80, 90 y 100) que contienen el 78% de los pacientes (23%, 28% y 27%, respectivamente). Figura 4.

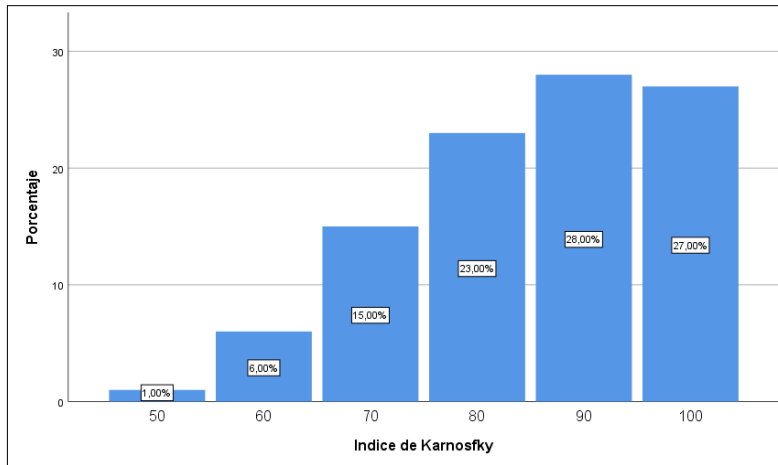


Figura 4. Índice de Karnofsky de los pacientes con cáncer de pulmón.

Condición tumoral

Se pudo constatar que en el grupo estudiado existe un predominio de cáncer pulmonar de células no pequeñas (90%), de los cuales el patrón histológico más común fue el Adenocarcinoma (ADC), registrado en el 54% de los pacientes, el cual es seguido por el Carcinoma Epidermoide, registrado en el 33% de los pacientes. Figura 5

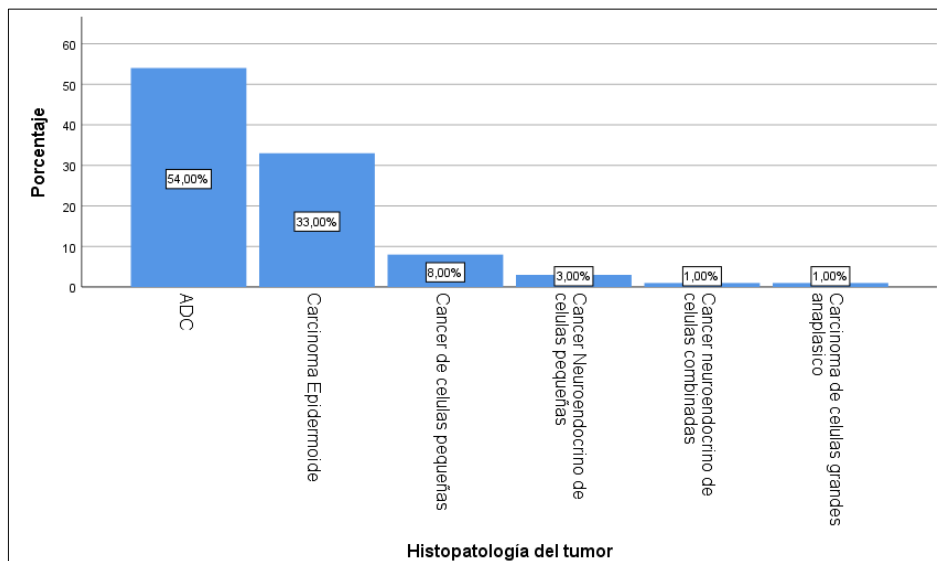


Figura 5. Tipo de cáncer según histopatología del tumor de los pacientes con cáncer de pulmón.

Al evaluar el grado de diferenciación celular del cáncer de pulmón como medida de su agresividad, fue posible verificar que en casi la mitad de los pacientes (46%) no está definido; y entre los CP definidos, los más frecuentes son los moderadamente diferenciados (28%), seguidos de los pobremente diferenciados (15%) y en menor proporción los CP bien diferenciados (9%)

Al momento del diagnóstico, en más de la mitad de los pacientes (55%) se presenta metástasis del cáncer de pulmón (Figura 6). El sitio de la metástasis más frecuente es la pleura (36,39%), seguido de cerebro, huesos e hígado, siendo importante mencionar que en las historias se hace referencia de metástasis pulmonares ipsilaterales o contralaterales en menos del 5% de los casos.

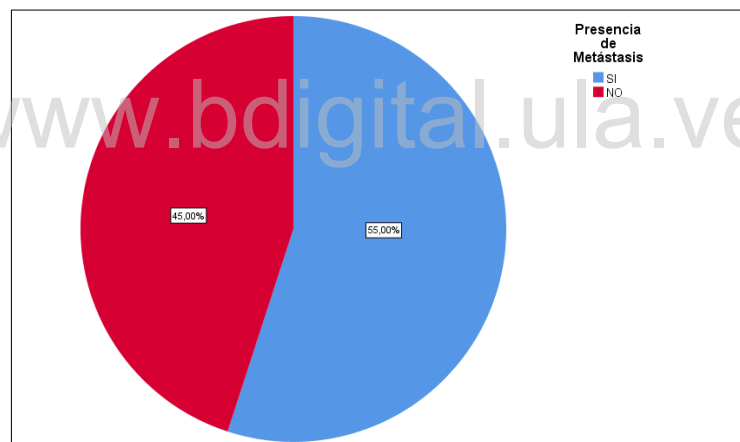


Figura 6. Presencia de metástasis del cáncer de los pacientes con cáncer de pulmón.

Como es de esperarse de la información previa la mayoría de pacientes a quienes le fue reportado en la historia el estadiaje de cáncer del pulmón; se encuentran en estadios avanzados: estadio III y estadio IV, cada uno con 24%, haciéndose notorio que en la mitad del grupo estudiado no se reporte el estadio del cáncer.

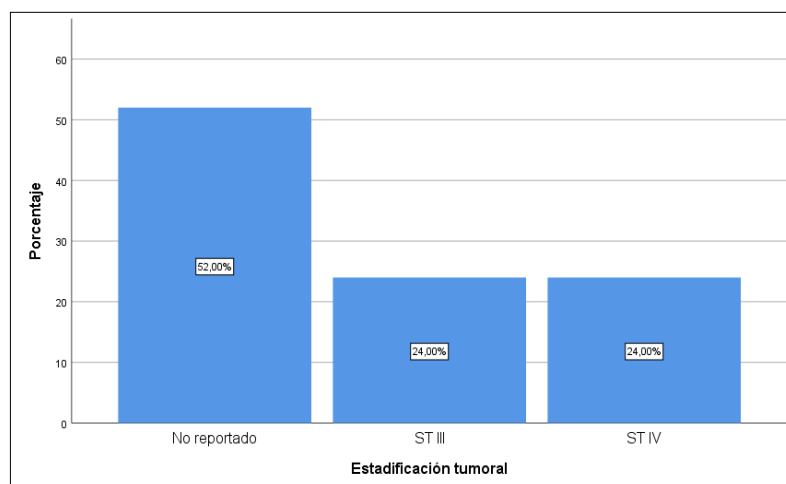


Figura 7. Estadio tumoral en pacientes con cáncer de pulmón.

Condición Hematológica

- a) Los niveles de hemoglobina presentan un patrón de asimetría negativa, el promedio se ubica en 12,25 g/dl y la desviación estándar se ubica en 2,07 g/dl.
- b) Los niveles de hematocrito presentan un patrón de asimetría negativa, el promedio se ubica en 37,05% y la desviación estándar se ubica en 6,36.
- c) Los leucocitos presentan un patrón de asimetría positiva leve, el promedio se ubica en 10922,9 cel/dl y la desviación estándar se ubica en 5004,48 cel/dl.
- d) El conteo de plaquetas presenta un patrón de asimetría positiva leve, el promedio se ubica en 404630 cel/mm³ y la desviación estándar se ubica en 161303,0 cel/mm³.
- e) Los neutrófilos presentan un patrón de asimetría positiva, el promedio se ubica en 8047,52 y la desviación estándar se ubica en 4401,05.

El porcentaje de neutrófilos en relación a la totalidad de leucocitos tiene un promedio que se ubica en 71,82% y la desviación estándar se ubica en 9,87%.

- f) El número de linfocitos presentan un patrón de asimetría positiva, el promedio se ubica en 2274,49 y la desviación estándar se ubica en 1212,14.

El porcentaje de linfocitos tiene un promedio de 22,83% y la desviación estándar se ubica en 9,6148%. Figura 8

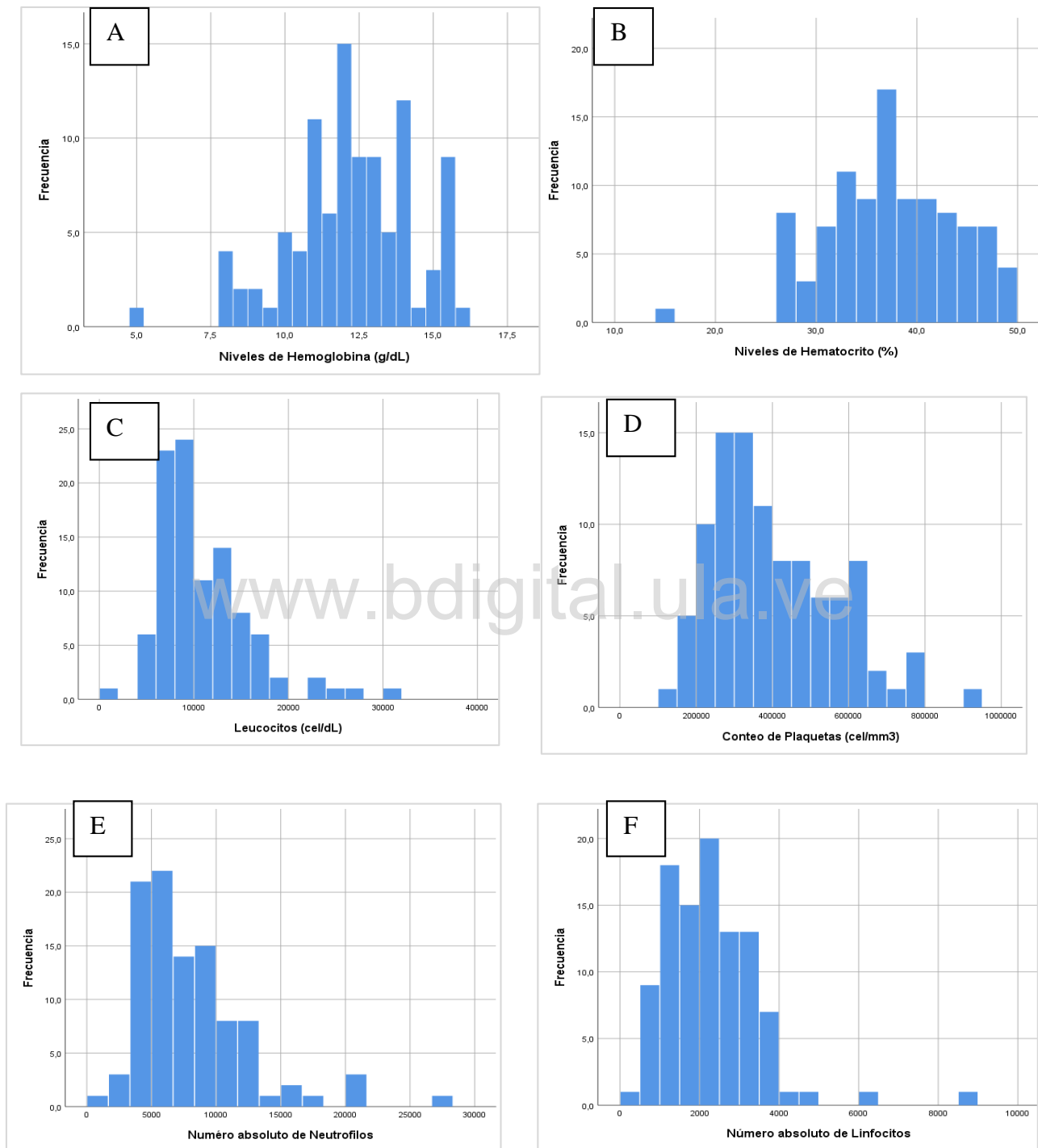


Figura 8. Distribución de los valores hematológicos en los pacientes con Cáncer de Pulmón

**A) Valores de Hemoglobina B) Valores de Hematocrito C) Valores de Leucocitos
D) Valores de Plaquetas E) Valores de Neutrófilos F) Valores de Linfocitos**

Cuando se categorizan las cifras de hemoglobina de acuerdo a los estándares de la OMS se puede observar que casi la mitad de los pacientes (47%) no presentan anemia, y entre los que la presentan, la mayoría la presentan de manera leve (40% de los pacientes), 11% de los pacientes presenta anemia moderada y solo 2% anemia severa. Figura 9.

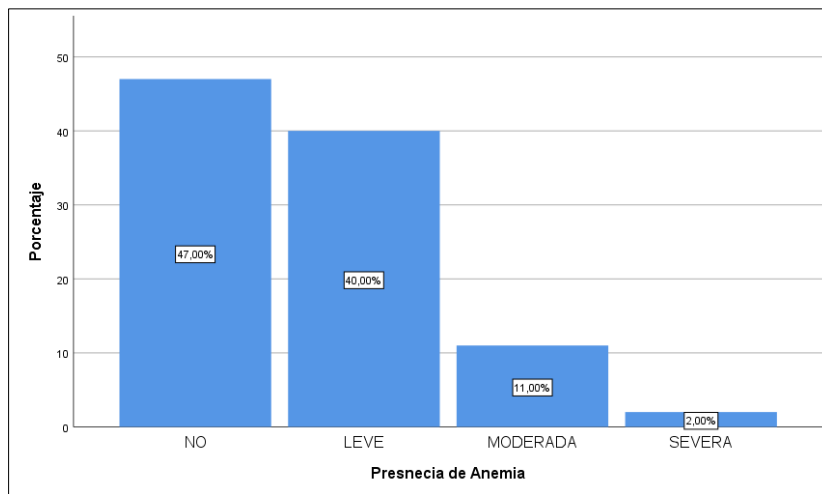


Figura 9. Distribución de la anemia en los pacientes con cáncer de pulmón.

En lo que respecta a los índices hematológicos en estudio La relación neutrófilos linfocitos presenta una patrón de asimetría positiva, con una media de 4,36 y una desviación estándar de 3,95. Cuando se realizó la dicotomización el 74% de los pacientes presentan un NLR < 5. Figura 10 (a)

La relación plaquetas/linfocitos presenta un patrón asimetría positiva, el promedio se ubica en 228,12 y la desviación estándar se ubica en 161,99. Y al hacer una categorización se puede observar que la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón (79%) tienen un índice PLR categorizado como <300. Figura 10 (b)

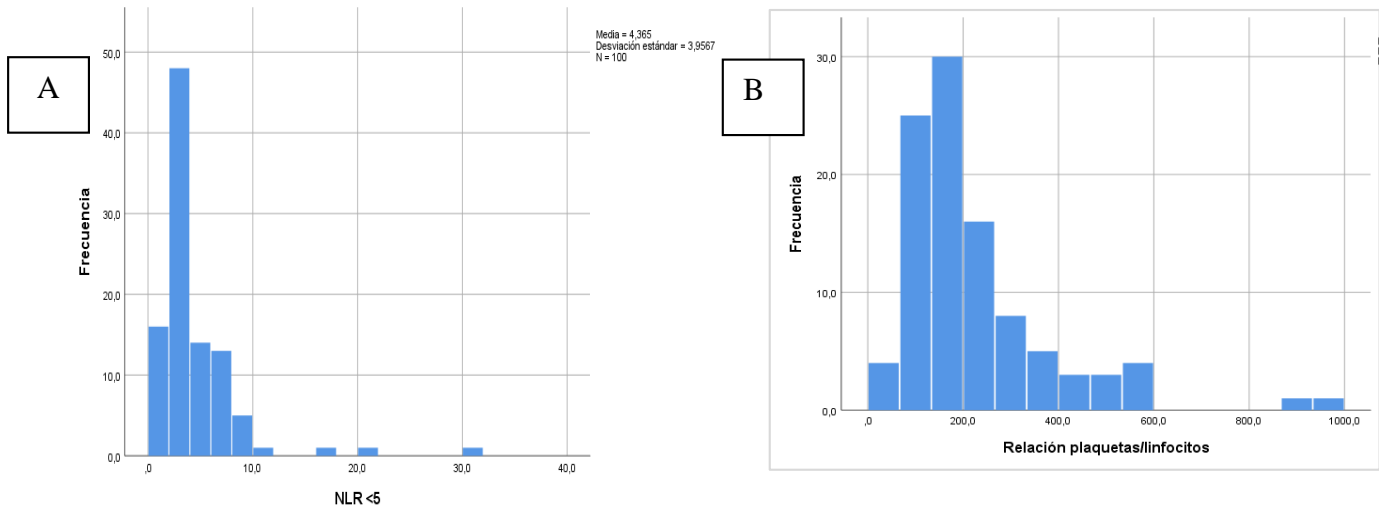


Gráfico 10: Distribución de los Índices NLR y PLR
A) NLR <math>< 5</math> B) PLR <math>< 300</math>

Tratamiento

El 90% de los pacientes con cáncer de pulmón recibió quimioterapia.

El 28% de los pacientes con cáncer de pulmón recibió radioterapia.

El 28% de los pacientes con cáncer de pulmón recibió hemoderivados.

Supervivencia

Al momento de realizar el estudio se encontró que todos los pacientes incluidos habían fallecido, y el 99% de ellos, por causas atribuibles directamente al cáncer de pulmón.

El tiempo promedio de fallecimiento después del diagnóstico de cáncer de pulmón fue de 12,28 meses (DE: 10,34) y la mediana se ubicó en 9 meses. A partir de esta variable, que define al evento de interés; se realizaron los análisis de supervivencia que se muestran a continuación.

Como un primer paso, se obtuvo el estimador de Kaplan y Meier para el tiempo de fallecimiento.

Para determinar las covariables categóricas significativas se obtuvieron los estimadores de Kaplan y

Meier según cada covariable, y para verificar la diferencia entre las curvas de supervivencia, se efectuó una prueba de logaritmos de los rangos (log-rank test).

En la figura 11 se presenta el estimador de Kaplan y Meier para el tiempo de fallecimiento, observándose una concavidad hacia arriba y unos tiempos más acelerados para la primera mitad de los tiempos y menos acelerados para segunda mitad de los tiempos.

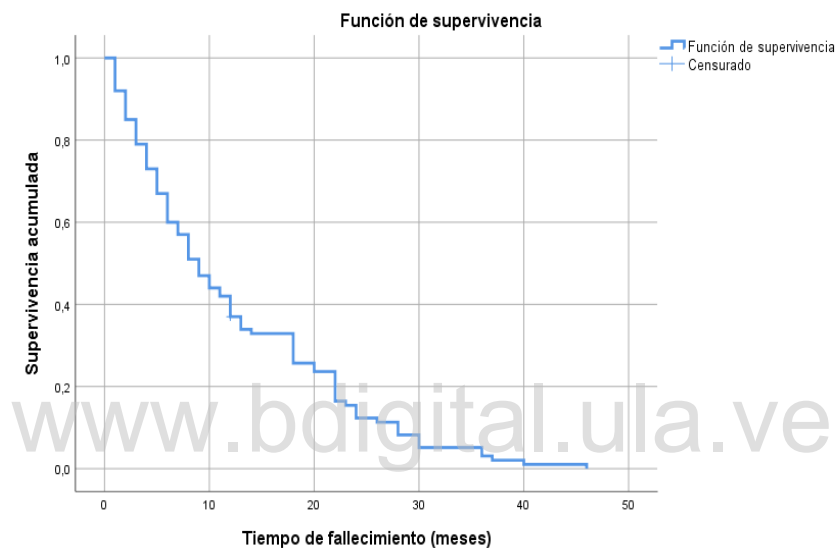


Figura 11. Estimador de Kaplan y Meier para el tiempo de fallecimiento por cáncer de pulmón.

Se evalúan 3 condiciones clínicas relacionadas con la supervivencia. La primera de ellas, el sexo de los pacientes, observando que a pesar de que la supervivencia en los hombre tiene un peor pronóstico, el test de logaritmo de los rangos indica que no existe diferencia significativa entre las funciones de supervivencia para ambos sexos ($p\text{-valor} = 0,154$). Figura 12 (a)

Se evaluó también el antecedente de tabaquismo encontrando que a pesar de que la supervivencia en los fumadores tiene un peor pronóstico, el test de logaritmo de los rangos indica que no existe diferencia significativa entre las funciones de supervivencia para fumadores y no fumadores ($p\text{-valor} = 0,252$). Figura 12 (b)

Finalmente la condición de salud física medida por el índice de Karnofsky permite evidenciar que tienen un peor pronóstico los pacientes con valores más bajos y éste tiende a mejorar a medida que aumenta el índice, el test de logaritmo de los rangos indica que existe diferencia significativa entre las funciones de supervivencia para los distintos valores del índice de Karnofsky (p -valor = 0,000). Y la mediana del tiempo de supervivencia para los índices de Karnofsky 50, 60, 70, 80, 90 y 100 represento 1, 2, 5, 5, 12 y 20 meses respectivamente. Figura 12 (c)

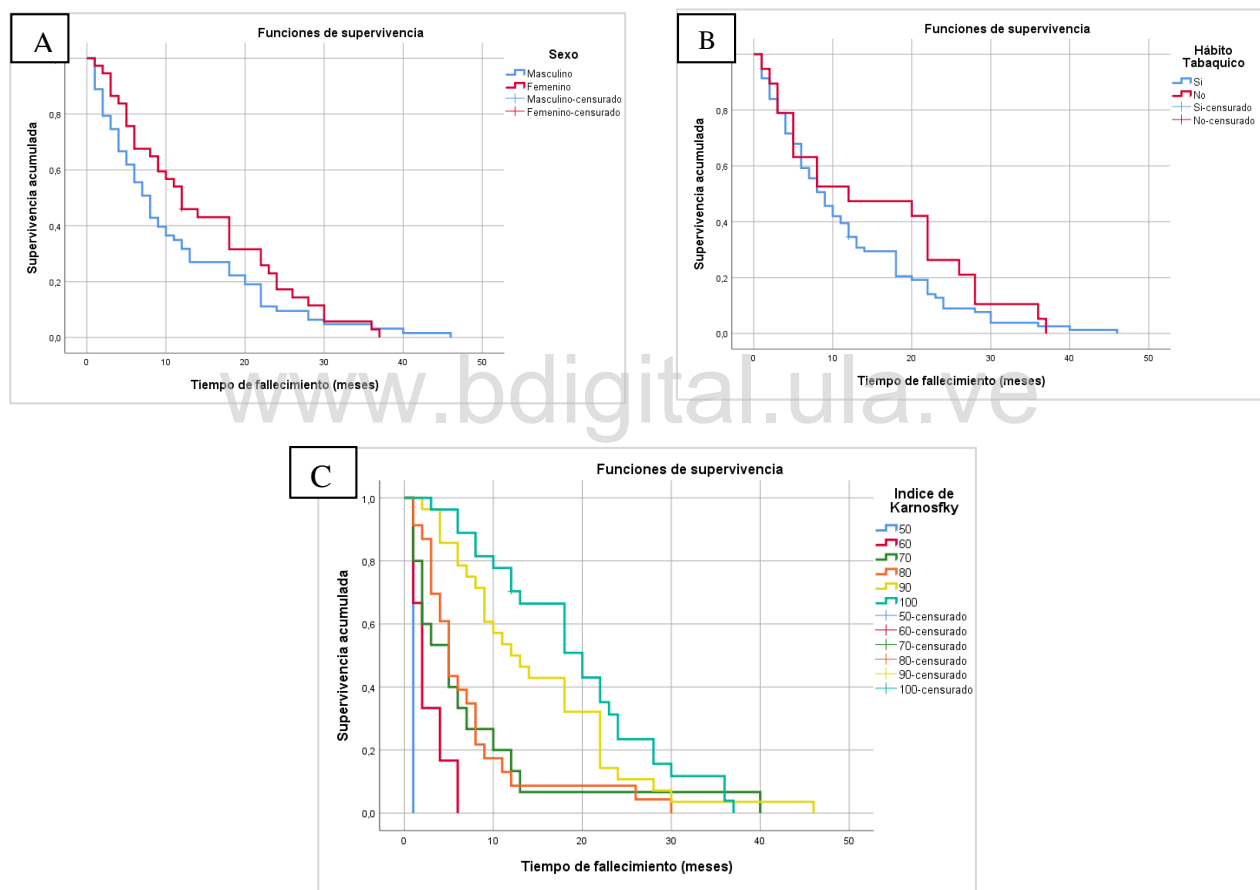


Figura 12. Estimación de supervivencia según variables clínicas en pacientes con CP
A) Sexo B) Hábito tabáquico C) Índice de Karnofsky.

Se hace lo propio con las variables dependientes de la condición tumoral: Estadificación del tumor, tipo histológico, presencia de metástasis en el curso de la enfermedad hasta el momento del deceso. Respecto a la primera se puede observar que la supervivencia pareciera ser peor para los pacientes

con tumor en estadio IV, lo cual es corroborado mediante el test de logaritmo de los rangos, que indica que existe diferencia significativa entre las funciones de supervivencia para los estadios (p -valor = 0,000). Figura 13 (a)

Se puede observar también que los pacientes con metástasis cursan con peor pronóstico en la supervivencia que los que no tienen extensión tumoral. Los resultados son corroborado por el test de logaritmo de los rangos, que demostró que existe diferencia significativa entre las funciones de supervivencia para la metástasis (p -valor = 0,007). Se observa además que la mediana de los tiempos de supervivencia de los pacientes con metástasis es de 6 meses y la de los pacientes sin metástasis es de 13 meses. Figura 13 (b)

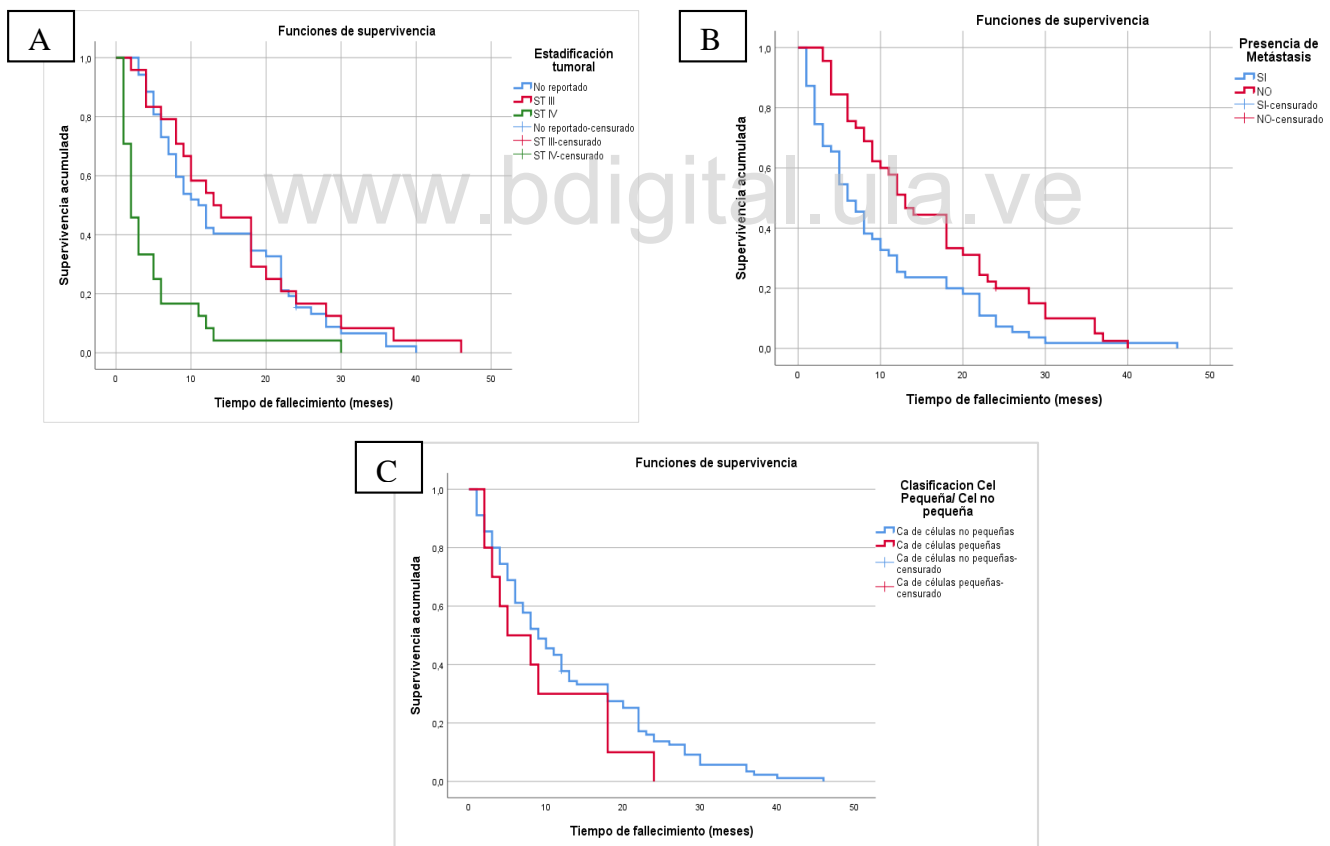


Figura 13. Estimación de supervivencia según variables de condición tumoral en pacientes con CP
A) Estadificación tumoral B) Presencia de Metástasis C) Clasificación Histológica CPCP/ CPNP.

Respecto al tipo histológico de CP no existe diferencia en las funciones de supervivencia para las células pequeñas y no pequeñas, lo cual es corroborado por el test de logaritmo de los rangos, de donde se concluye que no existe diferencia significativa entre las funciones de supervivencia ($p\text{-valor} = 0,231$). Figura 13 (c)

Las variables de tratamiento también fueron evaluadas como factor de supervivencia. La supervivencia es mejor en los pacientes que recibieron quimioterapia con una diferencia significativa ($p\text{-valor} = 0,001$). Presentando una mediana en el tiempo de supervivencia de los pacientes que recibieron quimioterapia y de los que no recibieron de 10 y 3 meses respectivamente. Figura 14 (a)

La radioterapia mejora la supervivencia con diferencia significativa ($p\text{-valor} = 0,001$) con una mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes que recibieron radioterapia de 20 meses respecto a los que no recibieron fue de 7 meses. Figura 14 (b)

Los pacientes que reciben hemoderivados parecen tener un mejor pronóstico con una diferencia significativa entre las funciones de supervivencia según el uso de hemoderivados ($p\text{-valor} = 0,000$). Represento una mediana de tiempo de supervivencia para los pacientes que recibieron hemoderivados y de los que no recibieron de 22 y 7 meses respectivamente. Figura (c)

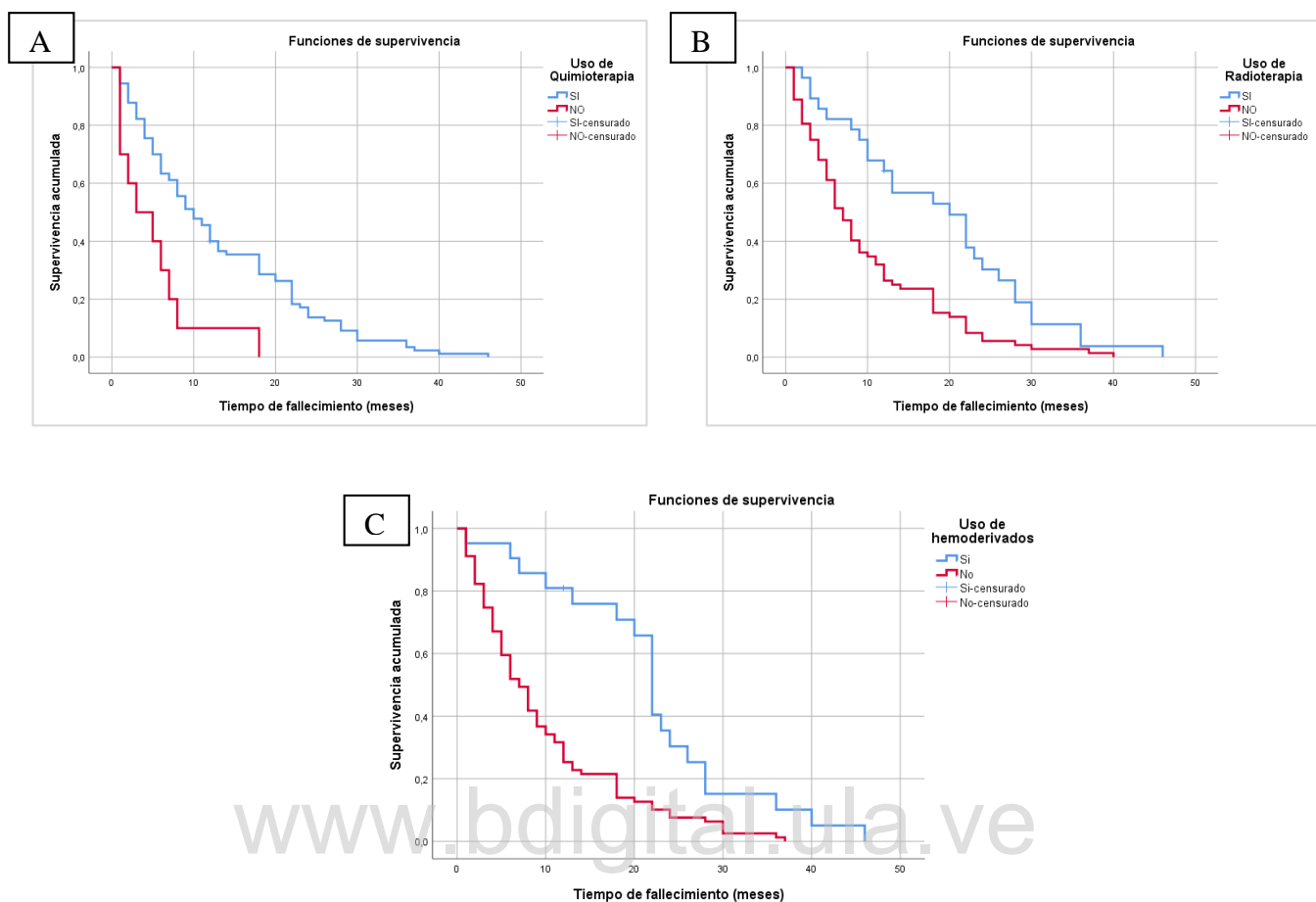


Figura 14. Estimación de supervivencia según tratamiento recibido en pacientes con CP
A) Quimioterapia B) Radioterapia C) Hemoderivados

Finalmente las variables hematológicas, punto cardinal de estudio en esta investigación se sometieron a prueba como predictores de supervivencia:

El índice NLR igual o mayor a 5 puntos pareciera tener un peor pronóstico, este resultado es corroborado por el test de logaritmo de los rangos, que indica que existe diferencia significativa entre las funciones de supervivencia según el índice NLR (corte 5 puntos) ($p\text{-valor} = 0,000$). Con una mediana en tiempo de supervivencia de 12 meses para $NLR < 5$ y 3 meses para $NLR \geq 5$.

Figura 15 (a)

El índice PLR mayor de 300 demuestra tener un peor pronóstico, este resultado igualmente es corroborado por el test de logaritmo de los rangos, que indica que existe diferencia significativa entre las funciones de supervivencia según la variable PLR modificada ($p\text{-valor} = 0,000$). Se estima en tiempo de supervivencia para los que presentaron $PLR < 300$ una mediana 12 meses y 3 meses para aquellos pacientes con $PLR \geq 300$. Figura 15 (b)

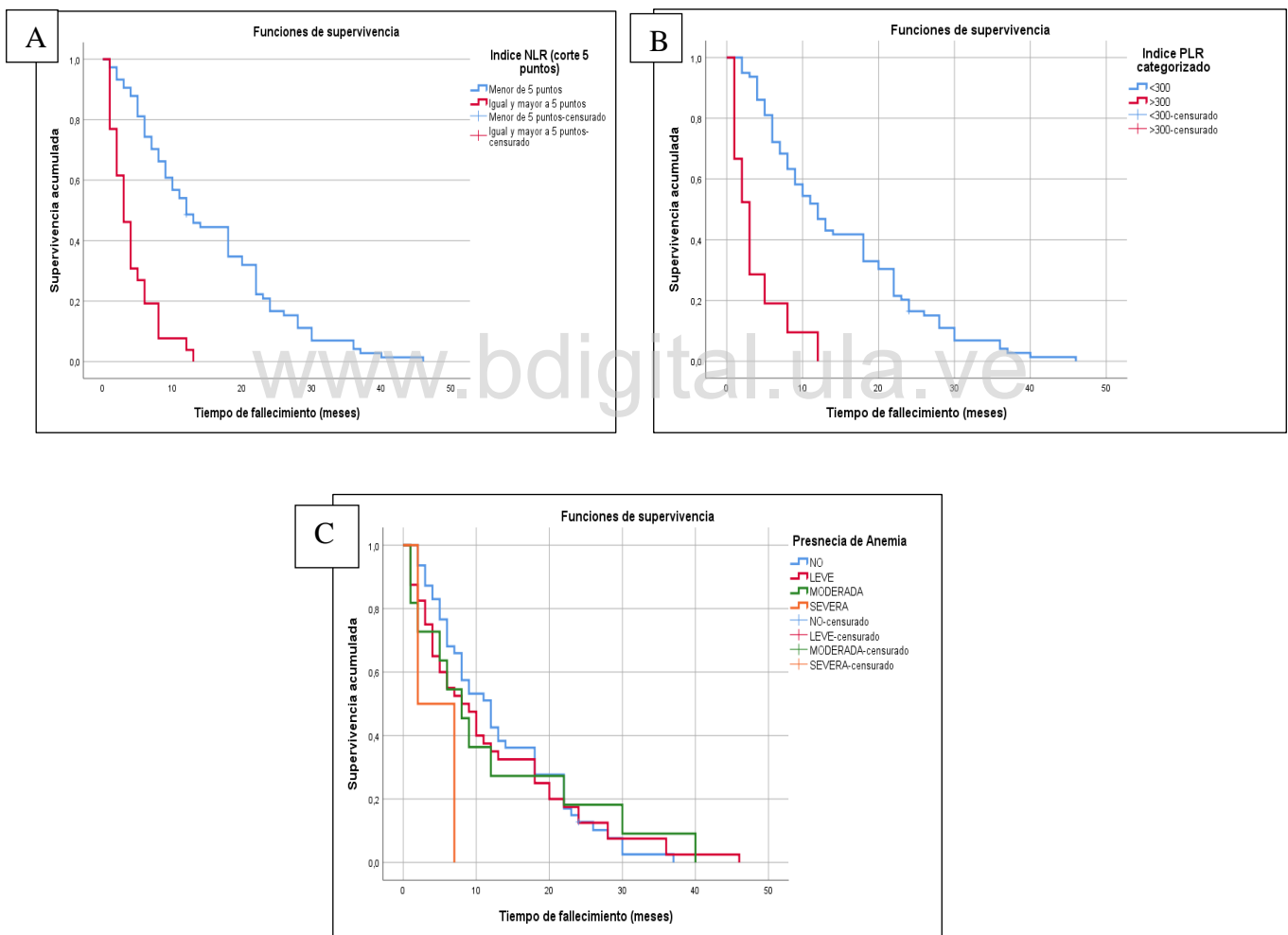


Figura 15. Estimación de supervivencia de acuerdo a los variables hematológicas en pacientes con CP
A) Índice NLR B) Índice PLR C) Presencia de Anemia

En líneas de supervivencia la anemia severa pareciera tener peor pronóstico, Sin embargo el test de logaritmo de los rangos indica que no existe diferencia significativa en las funciones de supervivencia para los distintos grados de anemia ($p\text{-valor} = 0,376$). Figura 15 (c)

Con las variables significativas en las distintas estimaciones de supervivencia antes presentadas: índice de Karnofsky, uso de quimioterapia, uso de radioterapia, uso de hemoderivados, índice NLR (corte 5 puntos), relación plaquetas/linfocitos, estadificación tumoral y nivel de metástasis, se procedió a construir los modelos de Cox con todas las covariables, eliminando las menos significativas mediante un procedimiento de eliminación paso a paso, hasta llegar al modelo de Cox final.

El modelo final estuvo constituido por las variables: Índice de Karnofsky, uso de hemoderivados y NLR (corte 5 puntos) relación plaquetas/linfocitos, demostrándose la interacción de este modelo con una significancia de $p\text{-valor} = 0,000$. Al evaluar los exponentes B con un intervalo de confianza que en ningún momento incluye la unidad se puede concluir:

- El $\exp(\beta)$ del índice de Karnofsky nos indica que aumentar el índice de Karnofsky en un nivel, el riesgo de morir por cáncer de pulmón disminuye en un 3,95% (1/0,962).
- El $\exp(\beta)$ del índice de NLR (corte 5 puntos) nos indica los que tienen un índice NLR igual o mayor que 5 tienen 2,742 veces más riesgo de morir que los que tienen un índice menor a 5.
- El $\exp(\beta)$ del uso de hemoderivados nos indica los que no usan de hemoderivados tienen 2.385 veces más riesgo de morir que los que los reciben.
- El $\exp(\beta)$ del uso de PLR categorizado nos indica que el grupo $PLR > 300$ tiene 2.438 veces más riesgo de morir que los que tiene $PLR < 300$.

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón es una enfermedad agresiva que se caracteriza por un rápido crecimiento celular y metástasis temprana. Se ha reconocido que la inflamación del microambiente juega un papel crítico en el desarrollo de tumores malignos. Sin embargo, se sabe poco sobre el papel de múltiples marcadores inflamatorios y hematológicos en el pronóstico. El objetivo de este estudio fue determinar valores hematológicos como indicadores de la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón.

Se realizó un análisis prospectivo observacional de 100 casos con cáncer de pulmón. Se obtuvieron características de los pacientes, de las variables asociadas al tumor, derivadas de la terapéutica y los datos de las pruebas hematológicas al momento del diagnóstico inicial.

El presente estudio demostró que el cáncer de pulmón tuvo predominio en el sexo masculino y en individuos de la séptima década de la vida. De la misma forma, en pacientes fumadores asociado a un IPA elevado, actual o pasado; lo que coincide con todos los consensos nacionales e internacionales sobre cáncer de pulmón, no quedando lugar a dudas que el tabaquismo es el principal factor de riesgo para padecer la enfermedad, y que a mayor carga tabáquica asociada a otros determinantes propios del paciente se hace más probable su aparición.

La pérdida de peso es un condición muy frecuente entre este grupo de pacientes. En el ámbito respiratorio, la tos seca fue el síntoma prevalente, seguido por disnea y dolor torácico, coincidiendo con lo que expresa la literatura.¹¹ Es importante denotar que estos síntomas pueden variar en orden de frecuencia de acuerdo a lo expresado por los pacientes y esto dependerá del crecimiento del tumor primario (síntomas producidos por el propio tumor, central o periférico, por extensión, por contigüidad o por metástasis ganglionar). El dolor y la disnea son los síntomas que más afectan la

calidad de vida de los pacientes.¹ El índice de Karnofsky como herramienta de valoración funcional, fue relativamente alto, estando la mayoría de pacientes con valores igual o mayor de 80, lo cual hace suponer un buen estado vital en esta cohorte.

De acuerdo a la histopatología del tumor, en este estudio se determinó que el grupo de neoplasias más comunes son los tumores de células no pequeñas, y de ellos, el tipo de cáncer más frecuente es el Adenocarcinoma (ADC), registrado en el 54% de los pacientes, seguido por el carcinoma epidermoide en un 33% y finalmente el subgrupo de cáncer de células pequeñas (CPCP); estas proporciones expresan similitud con los reportes de grupos demográficos registrados universalmente en literaturas consultadas.^{1, 15} Así mismo se hizo evidente la alta frecuencia de metástasis observada en más de la mitad de los pacientes a lo largo de la evolución natural de la enfermedad, coincidiendo con lo ya mencionado sobre la alta tasa de proliferación y extensión de células cancerígenas por este tumor. En esta misma línea se demostró que el mayor sitio de metástasis reportado fue la pleura, situación distante a lo enunciado en diferentes citas bibliográficas que describen que el sitio más frecuente de metástasis pulmonar corresponde a pulmón contralateral.¹¹ Hecho que en la operatividad clínica pareciera explicarse por la asociación de nueva sintomatología alarmante para el paciente, que radica en la afectación y estudios de otros órganos para la búsqueda de Mt. O si bien la aparición y/o progresión de la disnea; acción que delimita la actividad diaria del paciente y es éste, junto con la tos el síntoma más frecuente observado en pacientes que padecen derrame pleural, en este contexto expresión de sitio de Mt (pleura), lo que nos hace pensar en un subregistro de metástasis a pulmón contralateral, tal vez por la falta de minuciosidad o habilidad en el estudio de imágenes y control clínico-radiológico en el seguimiento del paciente oncológico.

Considerando los factores hematológicos en esta investigación se evidenció que los valores plaquetarios mostrarán una media alta de 404×10^3 cel/ μ L respecto a los rangos estándar. Para los leucocitos llama la atención el predominio de células neutrófilos, se registró un promedio del número de linfocitos de 2.274 cel/ μ L, dentro del recuento celular.

En las diferentes bibliografías consultadas se mostró la conexión entre la inflamación y el cáncer; algunos estudios han presentado evidencia sólida para apoyar la importancia biológica y pronóstica de un microambiente tumoral pro-inflamatorio en la progresión del cáncer. Un elevado NLR implica un aumento del recuento de neutrófilos y/o una disminución del recuento de linfocitos, así como una linfopenia relativa. Los linfocitos tienen un papel importante en la defensa del tumor, inhibiendo la proliferación de células tumorales y la migración. Sin embargo, una gran cantidad de neutrófilos podrían influir en la actividad citolítica de los linfocitos y las células asesinas naturales, así como en la proliferación de células T supresoras. Entonces, los neutrófilos en el microambiente tumoral podrían tener un impacto sobre el crecimiento del tumor. Por lo tanto, NLR refleja precisamente el desequilibrio de la actividad anti-tumoral frente a la actividad pro-tumoral. Esto deduce que el valor relativo de un índice de neutrófilos y linfocitos combinado en forma de una relación de neutrófilos a los linfocitos (N/L) podría reflejar la eficacia pro-tumoral o antitumoral en el huésped.

Cuando se estimaron los índices objetos de estudio del trabajo, se observó que el PLR tenía un promedio de 228, pero un % no desestimado de 20% se encontraba severamente afectado. Así como expresa la literatura que una categorización mayor de 300 estima un peor pronóstico de supervivencia.

Más de la mitad de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en estadios tempranos no sobreviven a los cinco años del diagnóstico. Hace escasamente dos años se situó por primera vez como el segundo con mayor mortalidad en mujeres tras el cáncer de mama y sigue siendo el más frecuente en hombres. El ADC, el tipo histológico más frecuente reportado prevalece en hombres, de edad avanzada.

El diagnóstico en estadios precoces es poco frecuente y a menudo accidental, porque los síntomas en las fases iniciales son muy poco específicos. Estos casos pueden ser asintomáticos y todo esto conduce a un retraso diagnóstico. A menudo, los tumores pulmonares en estadio I y II se descubren de forma incidental, al estudiar otras enfermedades. Todo esto explica la escasa supervivencia global de este tipo de cáncer a nivel mundial, de un 15 por ciento a los cinco años. Esto significa que hay margen más amplio de supervivencia si el diagnóstico ocurre en las primeras etapas.²⁰

En cuanto al género y supervivencia, los rangos estadísticos del presente trabajo indican que no existe diferencia significativa entre las funciones de supervivencia para ambos sexos. La historia de tabaquismo como variable de supervivencia no mostró diferencias entre aquellos sujetos que alguna vez fumaron o siguen fumando de aquellos que nunca lo hicieron, esto no se correlaciona con bibliografías consultadas, pudiendo suponer que una vez ocurrido el cambio neoplásico en independencia del factor de riesgo que fue promotor la mortalidad es la misma.

La condición clínica inicial medida por el Índice de Karnofsky tiene una íntima relación con la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón, se ha demostrado que éste índice es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con cáncer, valores inferiores a 60 indica un riesgo elevado de mortalidad en los siguientes 6 meses y en aquellos con menos de 20 está fuertemente asociado a un desenlace fatal en menos de 18 días.¹³

Continuando en la esfera de supervivencia el presente trabajo reveló que existe diferencia significativa entre las funciones de sobrevida y la estadificación tumoral, observándose que el ST IV se asocia a una menor sobrevida, corroborando así lo que se ha descrito desde principios de la historia de la medicina oncológica respecto a la necesidad indiscutible de realizar estadificación tanto clínica como anatomopatológica en pacientes con enfermedades neoplásicas cuya importancia radica en la planificación del tratamiento y perseguir calidad de vida para el paciente.¹

Cuando se evaluó la supervivencia en función del hallazgo histológico tumoral no se encontró significancia estadística, sin embargo contados estudios recientes afirman que en casos de cáncer con alta tasa de agresividad como los de células pequeñas (CPCM) la sobrevida puede ser mayor, esto para casos reportados en pacientes jóvenes, sin comorbilidades y con índice elevado de karnofsky, aquí la implicación exitosa radica en una detección temprana.⁷ Esto no excluye lo que gran parte de las bibliografías universales afirman respecto a que la tasa de supervivencia sigue siendo mayor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNP), correspondiendo con los resultados obtenidos en este estudio, que demuestra que a pesar de no expresar significancia estadística, los pacientes con cáncer de células pequeñas (CPCP) expresaron un bajo nivel de supervivencia.¹ No obstante se deja claro que la incidencia pudiese expresarse por la variabilidad de acuerdo a la expresión génica y factores externos- ambientales a los cuales está expuesto el genoma humano. En lo que respecta a la presencia de metástasis, el estudio arrojó significancia estadística, y hace notorio un margen beneficioso de sobrevida para aquellos que no presentaron diseminación tumoral.

La supervivencia de los pacientes que reciben quimioterapia pareciera tener un mejor pronóstico que la de los que no la reciben, este resultado fue corroborado en el presente estudio. De igual manera se observó en los pacientes que recibieron radioterapia.¹⁶ Hecho que no se aleja de la realidad

demostrada en los últimos estudios asociados a terapia adyuvante, tal es el caso de Chi-Fu Jeffrey Yang y *col*, quienes demostraron que la quimioterapia adyuvante con o sin radiación se asoció a mejoría significativamente, un mayor índice supervivencia en comparación con ausencia de la misma.¹⁶ Situación que coincide con el presente trabajo.

Cuando se evalúa el índice en meses de supervivencia, es muy notorio observar una mortalidad pronunciada en los 10 meses después de realizado el diagnóstico. Esto, deja claro que la sobrevida reportada en el IHULA para estos pacientes es mucho menor con lo correspondiente a las bibliografías consultadas, es muy probable que esto sea explicado al incumplimiento de terapia adyuvante (quimioterapia y radioterapia) demostrado en esta investigación; además de la no corrección de valores bajos hematológicos, considerando que aquellos pacientes que recibieron hemoderivados por niveles bajos de hemoglobina presentaron una mayor índice de supervivencia comparado con los que no.

Los efectos inflamatorios de cáncer reflejan respuestas no específicas a la hipoxia del tumor, lesión de los tejidos y necrosis, lo que indica una correlación entre las células cancerosas, el sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria. La inflamación promueve la proliferación tumoral, supervivencia, angiogénesis y metástasis a través de la producción de mediadores inflamatorios, incluyendo citosinas, quimiocinas y la inducción de neutrófilos. El microambiente inflamatorio de los tumores se caracteriza por la presencia de linfocitos infiltrantes de tumores que pueden contribuir al crecimiento, propagación del cáncer y la inmunosupresión.

El objetivo primario de este trabajo fue establecer factores pronósticos de supervivencia para pacientes con cáncer de pulmón, sirviéndonos específicamente de un valor de corte de elementos hematológicos, entre los que se mencionan; relación neutrófilos y linfocitos (NLR); establecidos en este estudio un índice igual o mayor a 5 puntos que parecieran tener un peor desenlace, resultado

asertivo a las investigaciones previas que demuestran que las células tumorales pueden reclutar neutrófilos en el estroma del tumor a través de quimiocinas específicas. Posteriormente, los neutrófilos ejercen efectos favorables a la tumorigénesis mediante la inhibición de la apoptosis, la promoción de la angiogénesis y metástasis. Si bien, los linfocitos que desempeñan un papel en la defensa tumoral están asociados con un pronóstico favorable. Así que el NLR, que se define como el recuento de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es particularmente notable.

El análisis de otros valores hematológicos permitió cumplir con uno de los objetivos pautados en este trabajo, logrando determinar la asociación negativa en pronóstico de supervivencia en pacientes con valores de corte ≥ 300 en la relación plaquetas/linfocitos (PLR). Encontrando coincidencia significativa con publicaciones consultadas¹⁸. Esto ha explicado a que en el microambiente tumoral metastásico ocurre un proceso inmune-celular, las plaquetas se activan y liberan factores de crecimiento que están implicados en la proliferación y adhesión de células tumorales promoviendo así su aparición e invasión.¹⁹

Se ha demostrado que la oxigenación de los tumores guarda relación con la concentración de hemoglobina y que el estrés hipóxico puede seleccionar la expresión de genes en el tumor, los cuales le confieren un fenotipo más agresivo que promueve el crecimiento local, la angiogénesis y metástasis. En este sentido, el pronóstico se relacionaría con la agresividad del tumor del mismo modo que relacionamos la anemia con la respuesta suscitada por el tumor (secreción de citocinas).

Este trabajo demostró que la anemia no representa un cambio con el pronóstico de supervivencia en estos pacientes. No obstante se evidenció que los pacientes con niveles más bajos de hemoglobina (< de 8gr/dl) anemia severa, presentaron íntima relación con menor de tiempo de vida; se presume que la razón por la que no se obtuvo una diferencia significativa estadística radica es el escaso número de pacientes (2%) obtenidos en el estudio para este tipo de anemia; por su parte esta data

coincide con trabajos que plantean que las mayores consecuencias fisiológicas solo se expresaron en severos grados anemia, Hb de 8gr/dl.⁷ En esta esfera es imperativo considerar elementos externos que pudiesen marcar diferencias significativas en la categorización de anemia (estandarizados por la OMS). Un ejemplo de ello es la diversidad de grupos heterogéneos en la población y no menos importante el ajuste de valores de hemoglobina de acuerdo a la altitud demográfica habitual del paciente; aporte esencial que no se debe omitir al momento de hacer uso de este indicador, considerando también que la Organización mundial de la Salud incluye también como definición de anemia, al descenso brusco o gradual de 2 gr/dl o más del valor de hemoglobina habitual del paciente, factores que implicarían en la categorización real de anemia sino se hace un buen seguimiento o exhaustivo análisis del estado basal del paciente.

Se evaluó que la supervivencia de los pacientes que recibieron hemoderivados presentaron un mejor pronóstico de vida que la de los que no la recibieron, en este punto nos detenemos ya que la terapia transfusional es quizá una de los tratamientos de mayor uso sin un buen respaldo de evidencia, a pesar de muchos años de uso en la práctica clínica, según *Carlos Alberto Pardo-González 2016*, recomienda soporte transfusional de glóbulos rojos usando la estrategia restrictiva (hemoglobina <7gr/dl y estado hemodinámico del paciente), la estrategia transfusional profiláctica de plaquetas es la indicación recomendada. La anemia se erige como un factor predictivo de respuesta, y finalmente; la intervención sobre ella (transfusiones, eritropoyetinas) influye en la supervivencia, ésta debe emplearse.¹⁸ Los bajos valores de hemoglobina que aparecen durante el tratamiento tienen un significado pronóstico negativo en la respuesta a la quimio-radioterapia y en la supervivencia. Hasta el 70% de los pacientes con enfermedad tumoral metastásica que reciben quimioterapia presenta anemia, que a menudo es sintomática, disminuye la capacidad física y altera la calidad de vida.

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio son reproducibles y consistentes. Un hemograma que representa un laboratorio de rutina y bajo costo pudiese convertirse en un indicador de supervivencia para una de las enfermedades más conocidas por su letalidad.

La respuesta inflamatoria sistémica se puede evaluar en pacientes con cáncer de pulmón usando las relaciones Neutrófilo/Linfocitos (NLR), Plaquetas/Linfocitos (PLR) como indicador pronóstico de supervivencia; los resultados permitieron estandarizar un valor de cohorte ≥ 5 y ≥ 300 respectivamente para una estimación negativa en la calidad de vida, representó un indicador de peor pronóstico.

Mientras que los valores bajos hemoglobina, agente involucrado en la microcirculación tumoral que describe incidir sobre la supervivencia en pacientes con patologías malignas; el estudio no demostró resultados estadísticamente significativos en este sentido, se estima que la anemia se erige como un factor predictivo de respuesta negativa siempre y cuando sea estadificada severa, valores por debajo de 8gr/dl. Sin embargo es necesaria la realización de más estudios que involucren una muestra mayor a este trabajo y poder incidir si está relacionada con un valor negativo de supervivencia para estos pacientes. Finalmente, la intervención sobre ella (transfusiones, eritropoyetinas) pudiese inferir en este precursor y lograr un efecto benevolente; la investigación demostró resultados estadísticamente significativos en mejoría de funciones de supervivencia con el cumplimiento de hemoderivados. Entonces, en consideración de lo antes expuesto y literaturas citadas.^{6,10} Se concluye que se determine únicamente la terapia de transfusión en condición restringida, limitada a la corrección de valores deficientes severos, como Hb (≤ 8 gr/dl) y de acuerdo al estado hemodinámico del paciente.

El tratamiento oncológico, quimioterapia y radioterapia, demostró que mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón indiferentemente de su patrón histológico. De igual manera en la ausencia de extensión tumoral y la estadificación más baja se demostró mayores rangos de supervivencia para estos pacientes. Hecho que insiste en demostrar sobre la comunidad médica y poblacional la importancia en la captación de pacientes oncológicos en etapas tempranas.

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES

- La consulta clínica de oncología Neumonología debe ser establecida y protocolizada.
-
- Realización de un hemograma control en cada consulta de paciente oncológico y la obtención de los indicadores de pronóstico ya descritos.
- En el seguimiento como terapia adyuvante es imprescindible vigilar y corregir valores de hemoglobina, entre otros beneficios se puede disminuir la disnea incidiendo en una de sus causas.
- Es imprescindible el estadiaje de los pacientes y ser minuciosa su valoración en cada consulta.
- La disponibilidad de equipos de radioterapia en IHULA representa una necesidad apremiante para el tratamiento del paciente oncológico.
- Nuevos estudios serán necesarios para conocer el papel exacto del microambiente inmuno-celular que generan las células tumorales. Se describen otros factores serológicos que pudiesen complementar el valor predictivo de supervivencia en estos pacientes, tal es el caso de índice sistémica inmune-inflamación (SII) $\geq 1600 \times 10^9 / L$, (SII representa la puntuación que se calcula como sigue: recuento de plaquetas \times recuento de neutrófilos / recuento de linfocitos), índice nutricional pronóstico (albúmina + $5 \times$ linfocito) <45 , y concentraciones elevadas en suero de lactato deshidrogenasa (LDH); en la literatura estos valores se describen como indicadores de mal pronóstico en pacientes CACP.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal restricción de este trabajo se atribuyó a la escasa muestra representada por los pacientes con anemia severa (2%), esto infirió en la no obtención de resultados estadísticos significativos para determinar la anemia como factor pronóstico de supervivencia.

La limitación de datos obtenidos a partir de historias clínicas que concurrieron a la falta de estadificación de la neoplasia y poder establecer asociación significativa a la supervivencia. Además de ser motivo de exclusión de pacientes al no contar con variables determinantes para el estudio, como un hemograma o un reporte histopatológico de la enfermedad y por consiguiente disminución de la muestra.

www.bdigital.ula.ve

CAPTULO IV

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salvatierra Velázquez A, Algar Algar F, Madueño F. Cáncer de pulmón. Actualización y Estadificación. Neumosur. 2015.
2. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. Acerca del cáncer de pulmón, España. sociedad americana de cáncer, Enero, 2020
3. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. Estadísticas importantes sobre el cáncer de pulmón. Sociedad americana de Cáncer. Febrero 2018.
4. Paitan V, Alcarraz C, Leonardo A, Valencia G, Mantilla R, Morante Z, Teodoro J. Oscanoa, Mas L. Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer. Rev. Perú. med. exp. salud publica vol.35 Lima abr./jun.2018: 251-256.
5. Liu Y, Bai P, Zhou Z, Jiang C, Xu Z, Fan X. Anemia preoperatoria como factor pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón: Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios epidemiológicos (2019).
6. Hornedo F, Krzakowski M, Heinz L, Pecorelli S, Hans S, Schneider M, Schrijvers D, Shasha D, Metro S, Belle. La anemia relacionada con el cáncer: Patogénesis, Tratamiento y Prevalencia. (2005). China, Oncología
7. Akinci B., Sahin T., Buyukyaylaci S., Erdogan Y., Kaplan B., Kaplan T. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in lung cancer cases. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2017;18: 1417–1421.

8. Gu X, Tian T, Tian X & Zhang X. Significado pronóstico de la relación de neutrófilos a los linfocitos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas: un meta-análisis. Científico Informes (2015) Doi: 10.1038 / srep12493. www.nature.com/scientificreports.
9. Souilah S, Dermech N, Benbetka Y, Djami M, Rabah K, La anemia durante el cáncer de pulmón *Europea Respiratory Journal*. (2018):. 109-185
10. -Efe E, González I. Cáncer de pulmón, el más letal en América Latina. <https://www.milenio.com/milenio-foros/cancer-de-pulmon-el-mas-letal-en-america-latina>. Septiembre 2017.
11. Glo P, Fo R, My M, Amores R, Jaime P. Cáncer de pulmón: aspectos clínicos y diagnósticos en pacientes afectados del policlínico marta abreu. estudio de cinco años. *Revista del Hospital Clínico quirúrgico “arnaldo milian castro”*. (2017)
12. Morv V, Laliberthe L, Morris J, Whiemann M. The karnosky performance status scal: and examination og its reliability and validity in a research setting. *Cancer* (2006). (fecha de acceso 26 de Julio de 2014).
13. Filho M, Piñeros M, Bray F. Section of Cancer Surveillance, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. The descriptive epidemiology of lung cancer and tobacco control: a global overview. *Salud pública (Méx)* 2018. May-Jun 2019; 61 (3):219-229. DOI: 10.21149/10140.
14. Adalberto, W. Jay Christian, Nathan L. Vanderfor D, Jaclyn McDowell, Bin Huang, Eric B. Durbin, Kimberly J. Absher, Courtney J. Walker, BA7, and Susanne M. Arnold, MD8. Spatiotemporal Analysis of Lung Cancer. Histological Types in Kentucky, 1995–2014. publication March 21, 2019.

15. Chi-Fu Jeffrey Yang. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients with Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016 Apr 1; 34 (10):1057-64.
16. Leal N, Muñoz Gómez, A. Campanario García. Transfusion in the critical patient. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga. Diciembre 2004: 1-6
17. Carlos P, Adriana L, Marcela T. Transfusion therapy evidence-based recommendations for the pediatric cancer patient. *Rev Colombian anesthesiology*. 2016; 44(2):151–160.
18. Xuan H, Baohong C, Meng W, Zhaoyang Y, Li Wang y Xu Qingyong. Índice sistémica inmune-inflamación, Sobre la base de los recuentos de plaquetas y de relación de Neutrófilos Linfocitos, es útil para predecir el pronóstico en Cáncer de pulmón microcítico. *Tohoku* 2015.
19. Oraya P, Iría V, Carmen M, Mariano P, Alberto R. Características al diagnóstico y supervivencia de estadios I y II de cáncer de pulmón. (Separ) *Archivos de Bronconeumología, Med Clin (Barc)*. Vol. 54. Núm. 8. 405-444. Octubre 2008; 130 (9): 334-5. Octubre 2017.
20. Alberto R, Luciana P, Juan M, José A, et al. Exposición a radón residencial y cáncer de pulmón en nunca fumadores. Resultados preliminares del estudio LCRINS *Arch Bronconeumol* 2012; 48(11): 405-409.

ANEXOS 1.

INSTRUMENTO RECOLECCION DE DATOS. VALORES HEMATOLÓGICOS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMON

Código	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> </tr> </table>							Fecha Recolección de datos	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">DÍA</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">MES</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">AÑO</td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> </tr> </table>	DÍA	MES	AÑO															
DÍA	MES	AÑO																									
Historia Clínica	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;"> </td> </tr> </table>									Cédula de Identidad	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">V</td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">E</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	V								E							
V																											
E																											
IDENTIFICACIÓN																											
Apellido(s) _____		Nombre(s) _____																									
Dirección: _____																											
Tel: (hab) _____		(Tel. Familiar) _____																									
Celular: _____	Otro telf: _____																										

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

<p>1. Género (GÉNERO)</p> <p>1.1 Masculino</p> <p>1.2 Femenino</p>	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 10%;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td> </td> </tr> </table>	1		2				
1								
2								
<p>2. Fecha de nacimiento (FECHANAC)</p>	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">Día</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">Mes</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">Año</td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> <td style="width: 10%;"> </td> </tr> </table>	Día	Mes	Año				
Día	Mes	Año						
<p>3. Edad al momento del Dx de Ca de Pulmón (EDAD) (años cumplidos)</p>								
<p>4. Ocupación (OCUPACION)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4.1 Ama de casa • 4.2 Albañil • 4.3 Agricultor • 4.4 Comerciante • 4.5 Docente • 4.6 administracion • 4.7 Medico • 4.8 Chofer • 4.9 Otro (especifique). _____ 								
<p>5. Estrato socioeconómico al cual pertenece (ESTRASOC) (Según Graffar-Méndez Castellano)</p>								
Estrato								
	Ponderación							

HÁBITOS PSICOBIOLOGICOS

<p>6. Habito Tabáquico. SI ___ NO ___ IPA</p> <p>6.1 Activo: SI ___ NO ___</p> <p>6.2 Abandonado: SI ___ NO ___ AÑOS</p> <p>6.3 Deshabitado: SI ___ NO ___</p>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
<p>7. Exposición Biomasa: Humo de leña SI ___ NO ___ H/A</p>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
<p>8. Exposición Asbesto SI ___ NO ___ Años</p>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>

ANTECEDENTES PERSONALES

9. HTA: SI ___ NO ___

10. DM SI: ___ NO ___

11. ASMA: SI ___ NO ___

12.EPOC: SI ___ NO ___

13. OTRAS: _____

14. TTO ACTUAL _____.

SINTOMAS CONSTITUCIONALES

15. Pérdida de Peso SI ___ NO ___ ¿Cuánto? ___ % de IMC ó Peso Ideal ___

16. Síntomas Respiratorios: SI ___ NO ___

17. karnofsky _____

Dx. ONCOLOGICO

18 Cáncer de Pulmón Histopatológico

FECHA DE Dx. -

18.1. Ca de pulmón de células no pequeñas (CPNM)/ Estadificación: ___

18.2. Ca de pulmón de células pequeñas (SCLC)/ Estadificación: ___

18.3. OTRO- _____

18.3 MT: SI ___ NO ___

18.4. SITIO: 18.4.1 Pleura

18.4.2 Cerebro

18.4.3 Hígado

18.4.4 Óseo

18.4.5 Otro _____

HEMATOLOGIA COMPLETA

FECHA _____

	Valor absoluto	%
19.Hb	grs/dl	
20.Hcto		
21. Leucocitos		
22. Neutrofilos		
23. Linfocitos		
24. Plaquetas		

25. Anemia: SI ___ NO ___

26. Categoría: 26.1 Leve ___ 26.2 Moderada: ___ 26.3 Severa ___

27. PLR 27.1 < ___ SI ___ NO ___

27.2 > ___ SI ___ NO ___

28. NLR 28.1 < ___ SI ___ NO ___

28.2 > ___ SI ___ NO ___

TTO. ASOCIADO A CANCER

29. QT. Recibió ó Recibe SI ___ NO ___ Ciclos _____

30. RT. Recibió ó Recibe SI ___ NO ___ Sesiones _____

31. Recibio eritropoyetina SI ___ NO ___

SEGUIMIENTO

32. Estado vital

32.1 vivo

32.2 fallecido

32.2.1 Tiempo Meses (luego del Dx.)

32.2.3 Causa Probable de muerte

32.2.4 Asociada a Ca SI ___ NO ___

ANEXO. 2 Categorización de Anemia según OMS

ANEMIA



Criterios según la OMS:

- Hb < 13 g/dl en **varón** adulto
- Hb < 12 g/dl en **mujer** adulta
- Hb < 11 g/dl en la mujer **embarazada** (1 y 3 trimestre; menos de 10.5 en el 2 trimestre)
- Un descenso brusco o gradual de 2 gr/dl o mas de la cifra de Hb habitual de un paciente, incluso aunque se mantenga dentro de los límites normales para su edad y sexo.

www.bdigital.ula.ve

*Tener en cuenta las posibles **variaciones del volumen plasmático**. Así en situaciones de hemodilución puede producirse una **pseudoanemia dilucional** (Ej. embarazo, ICC, hipoalbuminemia)*

ANEXO. 3

Índice de Karnofsky: escala de severidad y pronóstico en pacientes oncológicos

Tabla 1 Índice de Funcionalidad Karnofsky (IK)

Valor %	Capacidad funcional
100	Normal, sin quejas, sin evidencia de enfermedad
90	Capaz de realizar una actividad normal signos o síntomas menores de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas o signos de enfermedad
70	Se preocupa por sí mismo, incapacidad de llevar una actividad normal o realizar un trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades
50	Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes
40	Incapacitado, requiere cuidados y asistencia especial
30	Severamente incapacitado, la hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente
20	Requiere hospitalización, severamente enfermo, requiere tratamiento de soporte
10	Moribundo
0	Muerte

Fuente: Índice de Karnofsky como predictor de mortalidad Nutr Hosp. 2009;24 (2): 156-160 IISN 0212-1611. Unidad de soporte nutricional. España.

ANEXO 4. Clasificación histológica de los tumores de pulmón

TABLA 3. Clasificación histológica de los tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud 2015.	
<p>1. Adenocarcinoma</p> <p>1.1. Lepídico</p> <p>1.2. Acinar</p> <p>1.3. Papilar</p> <p>1.4. Micropapilar</p> <p>1.5. Sólido</p> <p>1.6. Invasivo</p> <p>1.6.1. Mucinoso</p> <p>1.6.2. Mixto, mucinoso-no mucinoso</p> <p>1.8. Cobide</p> <p>1.9. Fetal</p> <p>1.10. Entérico</p> <p>1.11. Mínimamente invasivo</p> <p>1.11.1. No mucinoso</p> <p>1.11.2. Mucinoso</p> <p>1.12. Lesiones preinvasivas</p> <p>1.12.1. Hiperplasia adenomatosa atípica</p> <p>1.12.2. Adenocarcinoma <i>in situ</i></p> <p>1.12.2.1. No mucinoso</p> <p>1.12.2.2. Mucinoso</p>	<p>12. Tumor tipo glándula salival</p> <p>12.1. Carcinoma mucopidermoide</p> <p>12.2. Carcinoma adenoides quístico</p> <p>12.3. Carcinoma epitelial-mioepitelial</p> <p>12.4. Adenoma pleomórfico</p> <p>13. Papilomas</p> <p>13.1. De células escamosas</p> <p>13.1.1. Exofítico</p> <p>13.1.2. Invertido</p> <p>14. Adenomas</p> <p>14.1. Neumocitoma esclerosante</p> <p>14.2. Adenoma alveolar</p> <p>14.3. Adenoma papilar</p> <p>14.4. Cistoadenoma mucinoso</p> <p>14.5. Adenoma de glándula mucosa</p> <p>15. Tumores mesenquimales</p> <p>15.1. Hamartoma pulmonar</p> <p>15.2. Condroma</p> <p>15.3. Tumores PEComatosos</p> <p>15.3.1. Linfangioleiomiomatosis</p> <p>15.3.2. PEComa benigno</p> <p>15.3.2.1. Tumor de células claras</p> <p>15.3.3. PEComa maligno</p> <p>15.4. Tumor congénito peribronquial miofibroblástico.</p> <p>15.5. Linfangiomatosis difusa pulmonar</p> <p>15.6. Tumor miofibroblástico inflamatorio</p> <p>15.7. Hemangioendoteloma epitelioide</p> <p>15.8. Blastoma pleuropulmonar</p> <p>15.9. Sarcoma sinovial</p> <p>15.10. Sarcoma intimal de la arteria pulmonar</p> <p>15.11. Sarcoma pulmonar mixoide con translocación de EWSR1-CREB1</p> <p>15.12. Tumores mioepiteliales</p> <p>15.12.1. Mioepitelioma</p> <p>15.12.2. Carcinoma mioepitelial</p>
<p>2. Carcinoma escamoso</p> <p>2.1. Queratinizante</p> <p>2.2. No queratinizante</p> <p>2.3. Basaloide</p> <p>2.4. Lesión preinvasiva</p> <p>2.4.1. Carcinoma escamoso <i>in situ</i></p> <p>3. Tumores neuroendocrinos</p> <p>3.1. Carcinoma de célula pequeña</p> <p>3.1.1. Carcinoma de célula pequeña combinado</p> <p>3.2. Carcinoma neuroendocrino de célula grande</p> <p>3.2.1. Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado</p> <p>3.3. Tumor carcinoide</p> <p>3.3.1. Típico</p> <p>3.3.2. Atípico</p> <p>3.4. Lesión pre-invasiva</p> <p>3.4.1. Hiperplasia idiopática pulmonar difusa de células neuroendocrinas</p> <p>4. Carcinoma de célula grande</p> <p>5. Carcinoma adenoescamoso</p> <p>6. Carcinoma pleomórfico</p> <p>7. Carcinoma de células fusiformes</p> <p>8. Carcinomas de células gigantes</p> <p>9. Carcinosarcoma</p> <p>10. Blastoma pulmonar</p> <p>11. Carcinomas inclasificables y otros</p> <p>11.1. Carcinoma linfopitelioma-<i>like</i></p> <p>11.2. Carcinoma NUT</p>	<p>16. Tumores linfohistiocíticos</p> <p>16.1. Linfoma extranodal de la zona marginal asociado a mucosas (MALT)</p> <p>16.2. Linfoma B difuso de células grandes</p> <p>16.3. Granulomatosis linfomatoide</p> <p>16.4. Linfoma B de células grandes intravascular</p> <p>16.5. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar</p> <p>16.6. Enfermedad de Erdheim-Chester</p> <p>17. Tumores de origen ectópico</p> <p>17.1. Tumores de células germinales</p> <p>17.1.1. Teratoma maduro</p> <p>17.1.2. Teratoma inmaduro</p> <p>17.2. Timoma intrapulmonar</p> <p>17.3. Melanoma</p> <p>17.4. Meningioma, NOS</p> <p>18. Tumores metastáticos</p>

Fuente. Organización Mundial de la Salud (OMS) 2015