



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

“Asociación de los índices Neutrófilo/Linfocito y Plaquetas/Linfocito con el diagnóstico de cáncer en pacientes con pérdida de peso involuntaria”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. VERÓNICA BRAVO VILLA

ASESORES DE TESIS:

Dr. Luis Francisco Pineda Galindo
Dr. Moises Casarrubias Ramirez

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. NOVIEMBRE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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


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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



DR. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"



DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"



DRA. VERÓNICA BRAVO VILLA
Residente de 4° año de Medicina Interna
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

No. DEFINITIVO DE PROTOCOLO R-2016-3508-135

ÍNDICE

• RESUMEN	4
• ANTECEDENTES	6
○ PERDIDA DE PESO SIGNIFICATIVA	6
○ EPIDEMIOLOGÍA	6
○ ETIOLOGÍA DE PÉRDIDA DE PESO	7
○ CÁNCER Y PÉRDIDA DE PESO	8
○ CÁNCER E INFLAMACIÓN	8
○ MARCADORES SEROLÓGICOS DE INFLAMACIÓN	8
○ ÍNDICES HEMATOLÓGICOS Y CÁNCER	10
○ PÉRDIDA DE PESO EN MÉXICO	10
• MATERIAL Y MÉTODOS	13
• RESULTADOS	14
• DISCUSIÓN	20
• CONCLUSIONES	22
• REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
• ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	26

RESUMEN:

Título: “Asociación de los índices Neutrófilo/Linfocito y Plaquetas/Linfocito con el diagnóstico de cáncer en pacientes con pérdida de peso involuntaria”

Antecedentes: La importancia dentro del protocolo diagnóstico de la Pérdida de peso Involuntaria significativa es identificar la etiología neoplásica debido al mal pronóstico que conlleva.

Objetivo: Estimar la asociación de INL y IPL con el diagnóstico de cáncer en pacientes con pérdida de peso involuntaria significativa.

Material y Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, analítico en el departamento de Medicina Interna del CMNR. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de ingreso de Pérdida de peso involuntaria registrado en nuestra base de datos. Se calcularon los índices Neutrófilo/Linfocito y Plaquetas/Linfocito, se realizó estudio descriptivo y se evaluaron las variables utilizando las pruebas t-student para variables continuas con distribución normal, Wilcoxon para variables continuas con distribución no-normal y Chi2 para variables categóricas. Se realizaron 2 modelos de regresión logística para cada índice.

Resultados. Se obtuvieron un total de 141 pacientes con el diagnóstico de pérdida de peso significativa, un 33% presentó el diagnóstico de neoplasia, siendo 38% de origen hematológico con 66% de los casos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. Se obtuvo el Índice Neutrófilo/Linfocito con una diferencia de medias de 4.9 vs 4.4 y el Índice Plaqueta/Linfocito, 254.85 vs. 217.46, sin ser estadísticamente significativos.

Conclusión: En el presente estudio no se encontró una significancia estadística que sugiera una asociación entre los INL e IPL con la presencia de cáncer en pacientes con pérdida de peso involuntaria significativa.

Palabras clave: Pérdida de peso significativa, Neoplasia, Índice Neutrófilo/Linfocito, Índice Plaqueta/Linfocito.

SUMMARY:

Title: Association of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte ratios with the diagnosis of cancer in patients with involuntary and significant weight loss.

Background: The importance within the diagnostic protocol of Involuntary and significant Weight Loss is to identify a neoplastic etiology which confers a poor prognosis.

Objective: To estimate the association of NLR and PLR with the diagnosis of cancer in patients with involuntary weight loss.

Material and Methods: An observational, retrospective, analytical study was performed in the department of Internal Medicine in HECMNR. All patients in diagnostic protocol of involuntary weight loss were included. The ratios were calculated, it was performed a descriptive study of the variables and were evaluated using t-student tests for continuous variables with normal distribution, Wilcoxon for continuous variables with non-normal distribution and Chi2 for categorical variables. Two logistic regression models were performed for each ratio.

Results. A total of 141 patients with a diagnosis of involuntary weight loss were obtained, 33% had the diagnosis of neoplasia, 38% of hematological origin with non-Hodgkin's lymphoma in 66% of the cases. The Neutrophil to Lymphocyte ratio was obtained with a mean difference of 4.9 vs 4.4 and the Platelet to Lymphocyte ratio, with a mean difference 254.85 vs. 217.46, without statistical significance.

Conclusion: In the present study no statistical significance was found, suggesting that the prediction of neoplasia in these patients requires a multidimensional approach.

Key words: Significant weight loss, Neoplasia, Neutrophil to Lymphocyte ratio, Platelet to Lymphocyte ratio.

ANTECEDENTES.

Pérdida de peso involuntaria significativa

La pérdida de peso involuntaria significativa es un síndrome complejo que se puede encontrar en todas las especialidades y cuya causa involucra una amplia gama de diagnósticos diferenciales. Se define pérdida de peso involuntaria significativa, como un descenso del 5% o más del peso habitual durante los últimos 6-12 meses sin una causa aparente y sin ser un propósito intencional del paciente. Puede tener varias implicaciones, ser un síntoma o signo inicial de una enfermedad sistémica grave, como una neoplasia, o ser consecuencia de problemas sociales, económicos, trastornos funcionales, etc., que no representen una patología de importancia. Sin embargo, la pérdida de peso, es por si misma e independientemente de su causa, un factor pronóstico de morbi-mortalidad y tiene un impacto económico sobre el sistema de salud. (1)

Epidemiología

La incidencia de la pérdida de peso involuntaria significativa varía de 0.6% a 7.3% por año en centros de referencia como el nuestro. Estas cifras varían dependiendo de la población que se estudie, por ejemplo en un centro de veteranos de Estados Unidos llega a ser la incidencia de 13% por año, en cambio en la población general se espera una prevalencia del 7%, llegando a ser más elevada en hogares para ancianos donde se reporta hasta un 11% en hombres y 19% en mujeres. La importancia de la pérdida de peso involuntaria significativa radica en su alta mortalidad, principalmente en mayores de 55 años, presentando una mortalidad de hasta un 30%. (1)

Las cifras varían, pero algunas series reportan que hasta el 16% de los pacientes con este síntoma, llegan a fallecer en el primer año de seguimiento, la mayoría por algún problema orgánico. El Dr. Zavaleta y cols., en un trabajo realizado en 2011, obtuvo en pacientes con pérdida de peso involuntaria significativa una mortalidad de 16.4%, la mayor parte de las defunciones se presentó en pacientes con causa neoplásica (61.9%), mientras que el grupo de causas orgánicas no

neoplásicas tuvo una mortalidad del 38%. No se registró ninguna defunción en los pacientes de causa no orgánica; concordando con estudios previos como la serie de Marton que reporta una mortalidad del 25%, Bilbao del 16% y Lankisch un 31%. (2) Por otro lado hasta 44% de los pacientes no presentaban patología orgánica, 33% presentaban algún desorden psiquiátrico y en 11% de ellos no se identificó un diagnóstico etiológico incluso después de un seguimiento a largo plazo. En general, los pacientes sin una patología orgánica presentan un mejor pronóstico. (3)

Etiología de la pérdida de peso involuntaria significativa

Las causas más frecuentes son las neoplasias con un 6 al 36% de los casos, la patología gastrointestinal ocupa del 6 al 19% y afecciones psiquiátricas del 9 al 33%; y solo del 11 al 28% no se puede determinar una causa. (1) Otra de las causas que se puede presentar en el 10% de los pacientes son las enfermedades metabólicas, entre ellas las más comunes son el hipertiroidismo y la diabetes mellitus. (3)

La mayor importancia dentro del protocolo diagnóstico es diferenciar e identificar la etiología, particularmente pacientes con enfermedad orgánica y neoplásica que son los de mal pronóstico. En una publicación, Hernández et al, realizó un escala predictiva de cáncer, usando parámetros clínicos y de laboratorio, que permite una clasificación correcta de los pacientes en un 85% de las veces, tomando en cuenta ser mayor de 80 años, los niveles séricos de albúmina, presencia de leucocitosis, fosfatasa alcalina y la deshidrogenasa láctica (4); otro autor, Bilbao y cols., propuso una escala para identificar causa orgánica, en donde toma una edad de riesgo mayor a 50 años, tabaquismo, presencia de síntomas guía y anemia, considerando también los síntomas psiquiátricos como predictores negativos. (3) Estos índices que son ampliamente usados, ya en la práctica, toman en cuenta parámetros de la biometría hemática como indicadores pronósticos, pero sin considerar los índices que pretendemos evaluar en el presente estudio.

Cáncer y pérdida de peso involuntaria significativa

El cáncer es una preocupación principal en los pacientes que se presentan con pérdida de peso involuntaria significativa, y es una de las más importantes tareas del diagnóstico. En trabajos previos se ha identificado como la primer causa etiológica de este síndrome, por lo que se encuentra necesario tener aún más herramientas que nos orienten hacia la etiología neoplásica de una manera más rápida y certera.

Cáncer e inflamación

Se sabe que la inflamación es uno de los puntos de mayor importancia para el desarrollo de cáncer y se ha observado una compleja relación entre el hospedero y el tumor, siendo éste un importante productor de células inflamatorias en su microambiente, principalmente la producción de oncogenes y citoquinas son las que favorecen el reclutamiento de mediadores de la inflamación. Los leucocitos, la proteína C reactiva y la hipoalbuminemia con los parámetros que más se han estudiado relacionados con la inflamación, incluso convirtiéndose en índices o escalas predictores para facilitar su uso. (5)

Marcadores serológicos de inflamación

En pacientes con pérdida de peso involuntaria significativa, en una serie del 2011 en Rumania, se observó que diferentes parámetros de la biometría hemática están significativamente asociados a la presencia de neoplasia, entre ellos se encontró que los valores por arriba de su límite normal de los parámetros de ancho de distribución eritrocitaria, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y ferritina, así como valores por debajo del límite normal de hemoglobina y hierro, están relacionados a la presencia de neoplasia. (6) En trabajos recientes se consideró que un índice elevado de Neutrófilos/Linfocitos es un factor de mal pronóstico en varios tipos de cáncer, considerándolo como señal de una inflamación subclínica. (7) Las plaquetas también juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria, y la trombocitosis es común en pacientes con tumores sólidos. Varias citoquinas se han implicado en la respuesta inflamatoria, la IL6 es la que se ha asociado a un incremento en la síntesis de proteínas de fase aguda, como PCR,

disminuyendo la producción de albúmina a nivel hepático y estimulando la diferenciación de megacariocitos y en un reclutamiento de neutrófilos. Las plaquetas interactúan directamente con las células tumorales propiciando el crecimiento tumoral, invasión y angiogénesis. Las plaquetas también pueden proteger las células tumorales de la lisis mediada por los Natural Killer favoreciendo las metástasis.

Cifras de linfocitos menores a 1000 cel./ml se han relacionado con disminución en la supervivencia en pacientes con cáncer. Un Índice de Plaquetas/Linfocitos (IPL) elevado se relaciona con una respuesta inflamatoria incrementada asociada a un tumor de características más agresivas. Se comparó el índice plaquetas/linfocitos con otros marcadores de inflamación entre ellos el índice neutrófilos/linfocitos sin encontrar que alguno de ellos tenga mayor impacto pronóstico que otro. (5)

El índice Neutrófilo/linfocito (INL) es considerado como un marcador de respuesta inflamatoria, estos parámetros se han investigado como indicadores pronósticos de varias neoplasias sólidas, incluso con predictores de supervivencia. Otros estudios han asociado ambos índices con mortalidad y morbilidad en varias patologías crónicas como en hipertensión, falla cardíaca, endocarditis infecciosa, síndrome coronario agudo y diabetes mellitus tipo 2, considerándolos un marcador de inflamación subclínica, incluso se ha planteado como marcador de actividad de algunas enfermedades autoinmunes. (8) Por ejemplo, en pacientes con cirrosis se ha encontrado una correlación positiva de este índice, con los puntajes de MELD y Child-Turcotte-Pugh, y puede predecir mortalidad en pacientes con enfermedad hepática independientemente de los puntajes de dichos índices. (9)

Aun no se han establecido puntos de corte del índice con la finalidad de predecir mortalidad, ya que las poblaciones en las que se han estudiado son muy diversas, encontrando principalmente dos metanálisis realizados en el año 2014 por Templeton y cols., (5) (10), en los cuales se revisan múltiples estudios donde se usan diferentes puntos de corte. Estos trabajos han tratado de estandarizar en el caso del INL, una media de 4. Por otro lado, los trabajos que han estudiado el IPL, han utilizado puntos de corte para dos o tres categorías ordinales, en algunos casos

con valores de 150 y 300; y en otros con rangos que oscilan en < 150, 150-300 y > 300. Sin embargo por la heterogeneidad de los trabajos y sus distintas poblaciones, sólo se ha podido concluir que con valores mayores a 150 de IPL, se tiene un mayor riesgo de cáncer. El papel de la inflamación y los índices comentados, se ha estudiado en múltiples tipos de neoplasia, incluso en las hematológicas, principalmente en linfomas. Por ejemplo, el INL ha mostrado utilidad pronóstica para predecir supervivencia o progresión de la enfermedad, en los pacientes con linfomas, Hodgkin y no Hodgkin, incluso utilizando diferentes puntos de corte, siendo el valor igual a 5 el límite alto de mayor utilidad para predecir progresión de la enfermedad. (11) (12) (13)

Índices hematológicos y cáncer

Con los nuevos avances de investigación sobre la fisiopatología del cáncer secundarios a un estado pro inflamatorio, y con investigaciones internacionales que asocian los índices hematológicos a este proceso, se pretende valorar la utilidad de los mismos como marcadores de inflamación subclínica y predictores de causa neoplásica en pérdida de peso involuntaria significativa.

En los últimos 5 años, estos índices se han estudiado en múltiples situaciones, estableciendo su utilidad pronóstica en varias neoplasias como ovario, cáncer de mama y cáncer de páncreas. Estos índices se podrían utilizar como un factor de riesgo de neoplasia en población de alto riesgo, siendo un punto importante el que permitirían su identificación desde la primera Biometría hemática. (14) (15) (16) En este trabajo pretendemos basarnos en puntos de corte usados previamente, para el índice neutrófilos/linfocito mayor de 4 y en índice plaquetas/linfocito mayor de 150.

Estudio de pérdida de peso en México

En el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional La Raza, la pérdida de peso involuntaria significativa representa una importante causa de ingreso hospitalario y ha generado incluso una línea de investigación. Distintas investigaciones en nuestro centro han concluido que de un 25 a 47% de los pacientes con pérdida de peso presentan alguna neoplasia, siendo las de mayor

frecuencia las neoplasias hematológicas. (17) (18) En el 2005, el Dr. Mata y Cols., evaluó otras variables como hipoalbuminemia y anemia como predictores de neoplasia. (19) También en el 2009, el Dr. López y cols., evaluaron y compararon el rendimiento diagnóstico de los índices Marton y Hernández en 79 pacientes con pérdida de peso involuntaria significativa, atendidos en nuestro hospital. El índice de Marton mostró una baja asociación con la categoría de “alta probabilidad” de neoplasia, así como sensibilidad, especificidad y valores predictivos con bajo rendimiento. Sin embargo en la aplicación del índice de Hernández modificado (categoría baja e intermedia fusionadas) se encontró que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo fueron superiores (68.2%, 69.2% 91.8% y 81.8% respectivamente) que los obtenidos con el índice de Marton para identificar tanto causa orgánica como neoplásica. (20) En otro trabajo, la Dra. Carrillo y cols., por medio de un análisis bivariado mostró que el índice de Bilbao con agrupación de probabilidades intermedia y alta tiene una sensibilidad del 82% y especificidad del 46% como predictor de causa orgánica. (21) Es importante tomar en cuenta que dichos índices, cuentan con marcadores hematológicos dentro de sus parámetros, como son la anemia y la leucocitosis, por lo que las fracciones que se miden en los INL e IPL, pertenecen a los índices que ya se han asociado con el desarrollo de neoplasia. En el 2003, el Dr. Zavala López y cols., demostraron que la causa neoplásica abarca el primer lugar de pérdida de peso involuntaria significativa en nuestro servicio, y que por cada paciente estudiado, el costo oscila entre 60 a 70 mil pesos. (18)

Estos índices, INL e IPL, han sido estudiados en los últimos años como marcadores importantes de inflamación, y han sido utilizados como predictores pronóstico tanto en patologías neoplásicas como de otra índole, y hasta el momento no se cuenta con un estudio que utilice estos índices en pérdida de peso involuntaria significativa como predictores de causa neoplásica. Se considera la importancia de este estudio, la pérdida de peso involuntaria significativa un síndrome complejo en donde una gran variedad de condiciones clínicas y mecanismos fisiopatológicos pueden llevar a ella y en su protocolo de estudio es capaz de consumir de forma considerable recursos diagnósticos. En varios trabajos tanto internacionales como realizados en

este hospital, se han buscado diferentes índices o datos de laboratorio, que permitan hacer dicho protocolo más fácil y que pueda tener una orientación clínica adecuada para optimizar los recursos, haciendo énfasis en la causa neoplásica. La importancia de los índices hematológicos (INL y IPL), es que se pueden obtener desde la primera determinación de biometría hemática, y éstos hasta el momento, otros estudios han demostrado una asociación con estados inflamatorios, entre ellos el cáncer, lo que podría ayudar a optimizar recursos y agilizar los protocolos diagnósticos teniendo una orientación clínica adecuada desde el ingreso del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico, observacional y retrospectivo en el servicio de medicina interna del HE CMNR. Se revisaron las carpetas de pacientes con diagnóstico de pérdida de peso de abril del 2014 a Diciembre del 2016, con un total de 141 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión como: Pacientes que presenten pérdida de peso no intencionada de 5% a 10% de su peso habitual en un periodo de 6 a 12 meses, sin manifestaciones clínicas evidentes de alguna patología que pueda explicar la pérdida ponderal; en caso de tener una enfermedad de base, no existir un vínculo entre dicha enfermedad y la pérdida de peso actual, (enfermedad de base compensada) y pacientes en que se haya realizado el diagnóstico de cáncer al finalizar el protocolo de estudio de pérdida de peso involuntaria significativa y que se cuente con un estudio histopatológico que concuerde con el diagnóstico de neoplasia.

Se calcularon los valores absolutos de la serie blanca de la biometría hemática y se realizaron los cálculos de los índices Neutrófilo/Linfocitos y Plaquetas/Linfocito.

Se realizó un análisis descriptivo, un análisis bivariado calculando el OR con IC del 95% con el programa STATA 14.1. Se procedió a determinar la distribución de las variables, dependiendo de la presencia o no de cáncer, calculando la significancia estadística de las diferencias utilizando pruebas t-student para variables continuas con distribución normal, Wilcoxon para variables continuas con distribución no-normal y Chi2 para variables categóricas. Se realizaron dos modelos de regresión logística.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 141 pacientes de los cuales 69 (48%) fueron del sexo femenino y 72 (52%) del sexo masculino. La edad promedio en los pacientes sin neoplasia fue de 48 años y en los pacientes con neoplasia de 56 años. (p=0.02) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de variables demográficas respecto a la presencia de neoplasia

Enfermedad	Negativa (n=94)	Positiva (n=47)	Valor p
Neoplásica			
Género			
• Femenino	47	22	0.58
• Masculino	47	25	
Edad	48.7	56.1	0.02

Del total de pacientes 33% (n=47) presentó el diagnóstico de neoplasia y 67% (n=94) otro diagnóstico diferente. (Grafico 1)

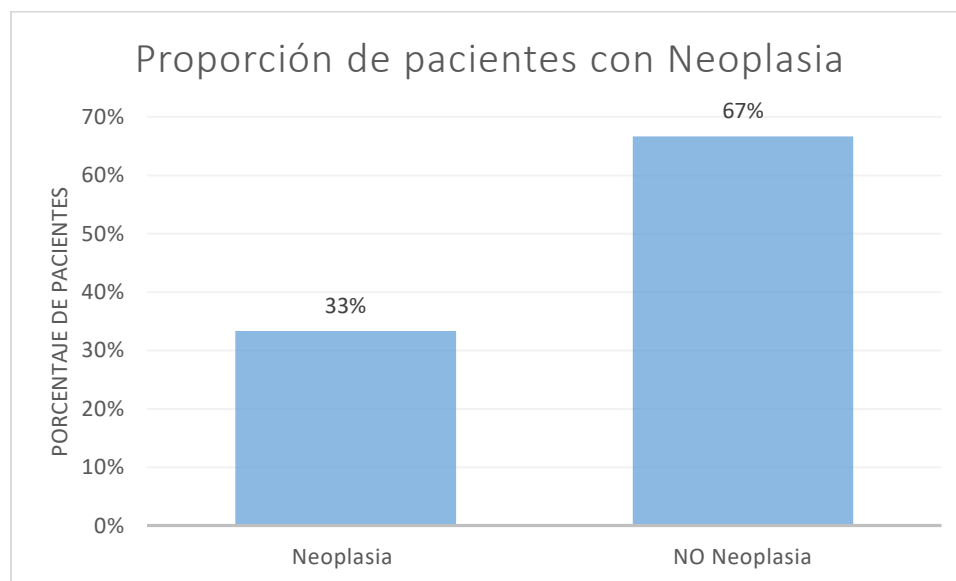


Grafico 1. Proporción de pacientes con neoplasia en pacientes con pérdida de peso significativa en el Servicio de Medicina Interna del HECMNR.

De las causas neoplásicas la que predominó en nuestra población fue la causa hematológica en un 38% (n=18) de los casos, 66% (n=12) fueron Linfoma No

Hodgkin, 11.1% (n=2) metaplasia mieloide agnogénica, 11.1% (n=2) Mieloma múltiple y un caso de leucemia granulocítica crónica y una Enfermedad de Castleman. El siguiente grupo más frecuente, 19% (n=9) de los casos, fue la neoplasia en la vía urinaria con predominio de la neoplasia de tumor renal de células claras con un 66.6% (n=9), un caso de carcinoma urotelial, 1 caso de cistadenocarcinoma y 1 caso de adenocarcinoma de próstata. El tracto gastrointestinal contribuyo a un 17% (n=8) de casos predominando el adenocarcinoma gástrico 50% (n=4), 25% (n=2) adenocarcinoma de páncreas, 1 hepatocarcinoma y 1 adenocarcinoma de colón. En la categoría de cuello, con un 7% (n=3) de los casos totales, se encuentran dos casos de Ca de tiroides y 1 caso de adenocarcinoma de hipofaringe. En el apartado de otros, 19% (n=8) se encontraban 3 casos de metástasis de primario desconocido, 1 tumor de mediastino, un adenocarcinoma de pulmón, 1 carcinoma de ovario, 1 leiomiosarcoma y un sarcoma retroperitoneal. **(Gráfico 2)**

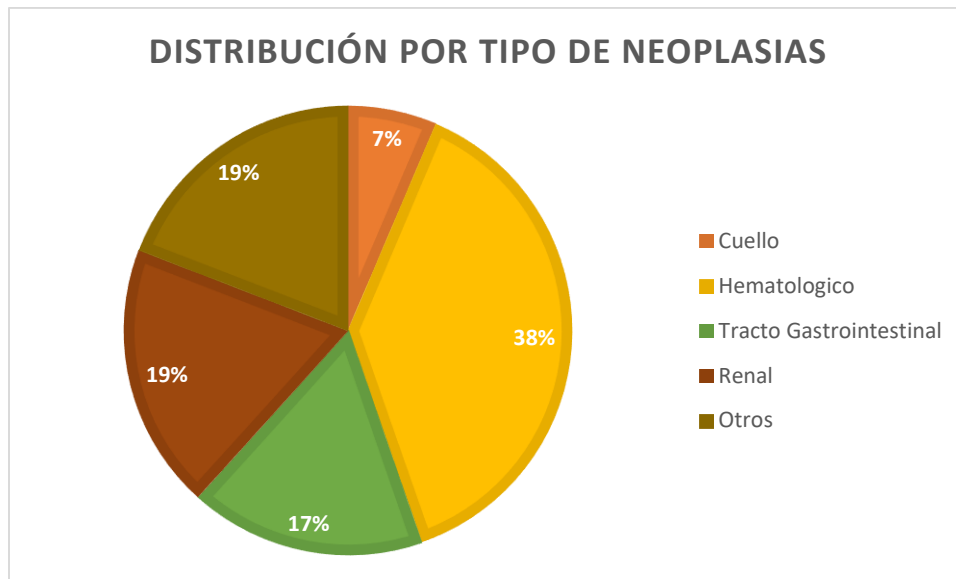


Gráfico 2. Distribución por tipo de neoplasia en pacientes con pérdida de peso significativa en el Servicio de Medicina Interna del HECMNR.

De las variables hematológicas consideradas para este estudio, se encontraron las siguientes diferencias entre los pacientes con neoplasia y sin neoplasia: la concentración de hemoglobina, fue hasta 2 grs por debajo de los controles y

hematocrito 4 puntos porcentuales menos, en los pacientes con neoplasia, con una significancia estadística ($p < 0.01$). La cifra de plaquetas fue mayor (media = 302 271.3; $p = 0.59$) en los pacientes con neoplasia. Con respecto a la serie blanca, (leucocitos absolutos, neutrófilos y linfocitos): Se encontraron leucocitos (media=8902.1; $p = 0.11$) y neutrófilos (media=5724.1; $p = 0.16$) con discreta elevación y los linfocitos totales disminuidos (media=1556.6; $p = 0.43$) en los pacientes con neoplasia, sin encontrar significancia estadística. Los índices Neutrófilos/Linfocitos (4.9 vs 4.4; $p = 0.09$) y Plaquetas/Linfocitos (257.3 vs 217.5; $p = 0.72$) se encontraron más elevados en los pacientes con neoplasia respecto con los que no tienen neoplasia, sin presentar significancia estadística. **(Tabla 2)**

Tabla 2. Distribución de variables hematológicas respecto a la presencia de neoplasia

<i>Enfermedad</i>	Negativa (n=94)	Positiva (n=47)	Valor p
<i>Neoplásica</i>			
<i>Hemoglobina</i>	12.1	10.6	<0.01
<i>Hematocrito</i>	37.1	33.2	0.01
<i>Leucocitos totales</i>	7370.7	8902.1	0.11
<i>Neutrófilos totales</i>	5004.1	5724.1	0.16
<i>Linfocitos totales</i>	1595.8	1556.6	0.43
<i>Plaquetas</i>	283 520.2	302 271.3	0.59
<i>INL</i>	4.4	4.9	0.09
<i>IPL</i>	217.5	257.3	0.72

Los pacientes presentaron las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus 14% (n=7), 23.1% (n=11) con hipertensión y 44% (n=21) con tabaquismo en pacientes con neoplasia vs diabetes mellitus 13% (n=13), 24% (n=23) con hipertensión y 36% (n=34) tabaquismo en pacientes sin neoplasia. Un 6% de los pacientes presentaba cardiopatía isquémica y 2.2% enfermedad autoinmune en pacientes con neoplasia Vs 2.1% (n=2) y 4.2% (n=4) respectivamente, en pacientes sin neoplasia. **(Tabla 3).**

Tabla 3. Distribución de comorbilidades respecto a la presencia de neoplasia

<i>Enfermedad</i>	Negativa (n=94)	Positiva (n=47)	Valor p
<i>Neoplásica</i>			
<i>Diabetes Mellitus T2</i>	13	7	0.91
<i>Hipertensión</i>	23	11	0.21
<i>Cardiopatía</i>	2	3	0.43
<i>Enfermedad Autoinmune</i>	4	1	0.8
<i>Tabaquismo</i>	34	21	0.29

Se realizaron 2 modelos de regresión logística para definir la probabilidad de cáncer de acuerdo con el Índice Neutrófilo/Linfocito (INL) e Índice Plaqueta/Linfocito (IPL) ajustado para diversas variables confusoras, derivado de un modelo de regresión diferente, un total de 4 modelos. **(Tabla 4).**

Tabla 4. Modelo de análisis ajustado para asociación entre cáncer e INL/ IPL

	Modelo Crudo OR (95% CI)	Modelo INL ajustado OR (95% CI)	Modelo IPL ajustado OR (95% CI)
<i>INL</i>	1.02 (0.95,1.09)	0.99 (0.91,1.06)	--
<i>IPL</i>	1.00 (0.99,1.01)	--	1.00 (0.99,1.01)
<i>GENERO</i>			
• <i>Femenino</i>	--	Ref.	Ref.
• <i>Masculino</i>	--	0.77 (0.31,1.91)	0.73 (0.29, 1.80)
<i>EDAD</i>	--	1.03 (1.01,1.06)	1.03(1.01,1.06)
<i>HEMOGLOBINA</i>	--	0.64 (0.37, 1.08)	0.64 (0.37, 1.08)
<i>HEMATOCRITO</i>	--	1.09 (0.91,1.30)	1.10 (0.92, 1.32)
<i>DIABETES</i>	--	1.15 (0.38, 3.46)	1.14 (0.38, 3.42)
<i>HIPERTENSIÓN</i>	--	0.59 (0.22, 1.59)	0.59 (0.22, 1.58)
<i>CARDIOPATÍA</i>	--	2.50 (0.32,19.86)	2.51 (0.32, 19.94)
<i>ENFERMEDAD AUTOINMUNE</i>	--	0.64 (0.06,6.57)	0.56 (0.05, 5.91)
<i>TABAQUISMO</i>	--	2.02 (0.79,5.19)	2.06 (0.80, 5.29)

En la tabla 4, se observa que sólo el análisis ajustado para cardiopatía y tabaquismo mostraron un OR mayor de 2 (es decir probabilidad de neoplasia del doble o más), sin embargo, el intervalo de confianza traspasa la unidad lo que nos orienta a que puede ser por azar estos resultados.

En el Gráfico 3, con respecto al INL no se observa una diferencia entre grupos, incluso se observa un predominio de los pacientes sin neoplasia, mismo que se explicaría por la corta diferencia de medias, y apoyando únicamente a un estado de inflamación subclínica en los pacientes con pérdida de peso.

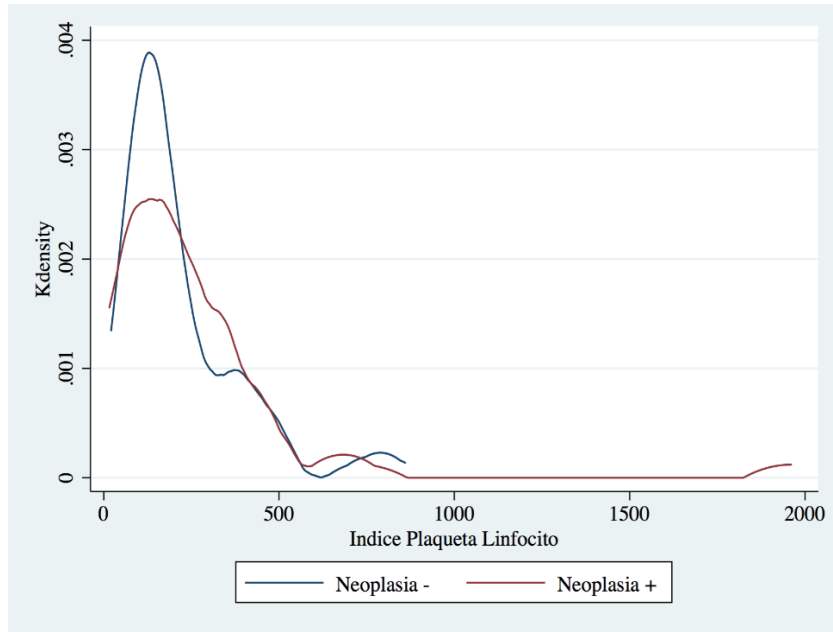


Grafico 3. Estimaciones de densidad de probabilidad para el Índice Neutrófilo Linfocito en Pacientes con pérdida de peso significativa.

En el Gráfico 4, se observa una curva de densidad donde se permite estimar las tendencias de los índices por presencia o no de neoplasia, el IPL una tendencia a presentar un índice más elevado los pacientes con neoplasia a diferencia de los que no presentan neoplasia, sin ser significativa dicha diferencia en nuestra población.

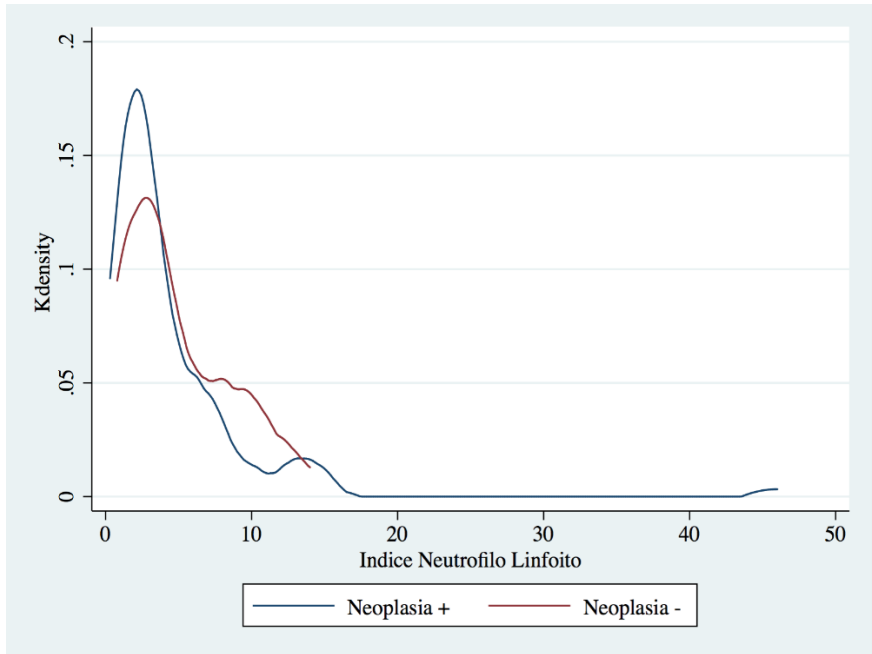


Grafico 4. Estimaciones de densidad de probabilidad para el Índice Plaquetas Linfocito en Pacientes con pérdida de peso significativa.

DISCUSIÓN

En diversos trabajos tanto internacionales como los realizados previamente en este hospital, se ha buscado diferentes parámetros (índices o datos de laboratorio), que permitan hacer el abordaje del protocolo de estudio de pérdida de peso significativa más fácil desde su inicio y que pueda ayudar a una orientación clínica causal adecuada, para optimizar los recursos, haciendo mayor énfasis en la etiología neoplásica, debido a la gravedad del diagnóstico, la necesidad del tratamiento oportuno y el pronóstico. La importancia y la utilidad de los índices hematológicos (INL y IPL), es que se pueden obtener desde la primera determinación de biometría hemática, y éstos hasta el momento, otros estudios han demostrado una asociación con estados inflamatorios, entre ellos el cáncer, por lo que en este trabajo se buscó una asociación entre estos índices y la causa neoplásica, en una población de alto riesgo como son los pacientes con pérdida de peso involuntaria. La pérdida de peso involuntaria significativa implica un problema importante en tercer nivel de atención, abarcando un protocolo diagnóstico largo, con múltiples estudios que elevan los costos de la atención, y un importante porcentaje puede no presentar una causa orgánica que amerite dichas pruebas. Al proponer los índices hematológicos, que se extraen de una biometría hemática, siendo ésta una prueba barata, disponible y reproducible, se intenta tener otra herramienta que permita orientar al clínico sobre los pacientes con mayor probabilidad de una causa orgánica o neoplásica que ameriten un protocolo de estudios exhaustivo y optimizar los recursos para el estudio de dichos pacientes.

En el presente estudio, de acuerdo a los análisis realizados, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el valor de los índices estimados con la presencia de neoplasia en el contexto de pérdida de peso significativa. El INL en ambos grupos tanto neoplasia como no neoplasia se observaron por arriba de 4, mismo que en otras publicaciones sea utilizado como punto de corte para determinar pronósticos entre grupos de pacientes con neoplasia, teniendo en el presente estudio una diferencia de medias entre grupos (neoplasia vs no neoplasia) de tan solo 0.5 puntos (Media = 4.9 vs 4.4), sin presentar una significancia estadística entre ambos. De acuerdo a la literatura existente en las que se

establecen los índices como marcadores de un estado de inflamación subclínica, sin embargo no se puede establecer su asociación a la presencia de cáncer.

Con respecto al Índice Plaqueta/Linfocito, aquellos pacientes con cáncer presentan valores más altos del índice (media = 254.85 vs. 217.46), comparado con los del grupo de no neoplasia, sin encontrar una diferencia estadística entre ambos. Las limitantes del estudio fueron el planteamiento retrospectivo, la diversidad de las patologías neoplásicas y el tamaño de población utilizada.

En el 2011, Baicus y cols., (6) hicieron un trabajo en el que se buscaba la asociación a neoplasia de algunos parámetros de laboratorio como la PCR, la VSG y el RDW, que hasta el momento no se habían contemplado para el protocolo de pérdida de peso, y a través de un estudio prospectivo se determinó una asociación significativa con los parámetros hematológicos principalmente del RDW. En los trabajos de Templeton y Cols. (5)(10) en que se utilizaron dichos índices como factores pronósticos de supervivencia en tumores sólidos, en que los valores de los índices entre más altos se asociaban a peor pronóstico, encontrándose más altos en enfermedad metastásica. En estos estudios se utilizaron series de 12 mil y 40 mil pacientes con neoplasia tanto para el IPL como INL. En el estudio de Troppan y cols., (12) en donde se estudió el índice Neutrófilo/Linfocito como factor pronóstico en pacientes con linfoma difuso de células B, se utilizaron 290 pacientes con dicho diagnóstico encontrándose que un índice elevado se asocia a peor pronóstico en los pacientes con Linfoma.

Datos del presente estudio con literatura internacional, es la persistencia de significancia estadística hacia los valores de la serie roja de la biometría hemática disminuidos asociados a la presencia de neoplasia. También destacar que los pacientes entre mayor edad tengan, mayor riesgo de presentar neoplasia presentan. Estos parámetros ya han sido estudiados por Hernández y cols. (4), siendo parámetros para el índice que éste propone. Así mismo, Baicus y cols. (6) ya habían valorado la utilidad de la serie roja para el estudio de los pacientes con pérdida de peso, presentado una adecuada asociación.

CONCLUSIONES

En el presente estudio en donde se buscó la asociación entre los INL e IPL y la presencia de cáncer en pacientes de alto riesgo como son los pacientes con pérdida de peso significativa, no se encontró una significancia estadística que pueda traducir utilidad clínica de los mismo, sugiriendo que la predicción de neoplasia en estos pacientes requiere un abordaje multi sistémico y no sólo indicadores hematológicos. Sin embargo, estos índices pueden utilizarse en otros estudios dirigidos a un tipo de neoplasia en específico, una muestra de mayor tamaño e incluso en un planteamiento prospectivo que pueda mejorar su poder estadístico, como se ha reportado en otras literaturas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong J. Involuntary Weight Loss. *Med Clin N Am*. 2014 Mayo; 98(3):625-43.
2. Zavaleta Ramirez E. Factores predictivos de ortalidad en lospacientes con pérdida de peso invountaria en el servicio de Medicina Interna del HECMNR. México.: UNAM; 2011.
3. Bilbao-Garay J, Losa-García, JE, Martín H, García de Casasola G, Castilla V, González-Anglada I, et al. A ssuming clinical probability of organic disease in patients with involuntary weight loss: a simple score. *European Journal of Internal Medicine*. 2002; Enero; 13(4): 240-45.
4. Hernández JL, Matorras P, Riancho JA, González-Macías J. Involuntary weight loss without specific symptoms: a clinical prediction score for malignant neoplasm. *QJM*. 2003; Septiembre; 96(9): 649-55.
5. Templeton A, Ace O, McNamara M, Al-Mubarak M, Vera-Badillo F, Hermanns T T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Julio; 23(7):1204-12.
6. Baicus C, Caraiola S, Rimbas M, Patrascu R, Baicus A, Grupul de Studiu al Scaderii Ponderale Involuntare. Utility of routine hematological and inflammation parameters for the diagnosis of cancer in involuntary weight loss. *Journal of Investigative Medicine*. 2011 Agosto; 59(6): 951-5.
7. Viganó A, Bruera E, Jhangri G, Newman S, Fields , Suarez-Almazor M. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med*. 2000 Marzo; 160(6): 861-8.
8. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in

- patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2016 Julio; 36:94-9.
9. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Abril; 25(4): 435-41.
 10. Templeton A, McNamara M, Šeruga B, Vera-Badillo F, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Mayo; 106(6):dju 124.
 11. Koh Y, Kang H, Park C, Yoon D, Kim S, Suh C, et al. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil count to absolute lymphocyte count in classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2012 Diciembre; 138(6):846-54.
 12. Troppan K, Deutsch A, Gerger A, Stojakovic T, Beham-Schmid C, Wenzl K, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014 Enero; 110(2):369-74.
 13. Beltran BE, Aguilar C, Quinones P, Morales D, Chavez C, Sotomayor EM, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Leuk Lymphoma*. 2016 Abril; 57(1):58-62.
 14. Goh K, Tan M, Chan CY, Lee SY, Lee VT, Thing CH, et al. Are Preoperative Blood Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Useful in Predicting Malignancy in Surgically-Treated Mucin-Producing Pancreatic Cystic Neoplasms? *J Surg Oncol*. 2015 Agosto; 112(4): 366-71.
 15. Bakacak M, Serin S, Ercan Ö, Köstü B, Bostancı M, Bakacak Z, et al. Utility of preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios to

- distinguish malignant from benign ovarian masses. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2016 Enero; 17(1): 21-5.
16. Ozyalvacli G, Yesil C, Kargi E, Kizildag B, Kilitci A, Yilmaz F. Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014; 15(23): 10363-6.
 17. Alonso López P. Pérdida de peso no explicada, estudio descriptivo en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de HECMNR. México.: UNAM; 1999.
 18. Zavala López C. Frecuencia y costos de internamiento de pacientes en protocolo de pérdida de peso en estudio de enero a diciembre del 2002 en el servicio de Medicina Interna de HECM La Raza. México.:UNAM; 2003.
 19. Mata Marín JA. Variables asociadas con diagnóstico subsecuente de cáncer en el paciente con pérdida de peso involuntaria. México.: UNAM; 2005.
 20. López Martínez JE. Predicción de causa orgánica en pacientes con pérdida de peso involuntaria significativa: comparación de dos índices. México.: UNAM; 2009.
 21. Carrillo González AL. Utilidad del Índice de Bilbao como predictor de enfermedad orgánica en pacientes con pérdida de peso involuntaria. México.: UNAM; 2012.

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
 SMAE-Especialidades "Dr. Antonio Fraga Muro"
 Centro Médico Nacional La Raza
 MEDICINA INTERNA



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:	México, D.F. a		del		2016		
Nombre:				PESO ACTUAL:	PESO HABITUAL:	TALLA:	% PESO PERDIDO
NSS:				IMC:	1. Desnutrición 2. Peso adecuado 3. Sobrepeso 4. Obesidad		
Edad:	años			Sexo:	1. Masculino 2. Femenino		
Antecedentes Personales Patológicos							
DIABETES MELLITUS	1. No diagnosticado de DM2 2. Diagnostico sin tratamiento previo 3. Diagnostico con tratamiento previo						
Enfermedad Coronaria	1.- Presente 2. Ausente						
EPOC	1. Presente 2. Ausente						
Tabaquismo	1. Presente 2. Ausente						
Enfermedad Autoinmune	1. Presente 2. Ausente						
BIOMETRIA HEMATICA							
Hb		gr/dl	PLAQUETAS			Cels/mcl.	
HTO		%	INDICE NEUTROFILOS/LINFOCITOS				
LEUCOCITOS TOTALES		cels/mm3.	INDICE PLAQUETAS/LINFOCITOS				
NEUTROFILOS TOTALES		cels/mm3.					
LINFOCITOS TOTALES		cels/mm3.					
ESTUDIO DE PERDIDA DE PESO							
AÑO DE DIAGNÓSTICO:				% DE PÉRDIDA DE PESO:			
TIEMPO DE INICIO AL DIAGNÓSTICO:				PRESENCIA DE FIEBRE:			
CARACTERÍSTICAS DE LA FIEBRE:							
CAUSA DE PERDIDA DE PESO:	1. Cáncer 2. Enfermedad inmunológica 3. Infección 4. Otros						
BIOPSIA CONFIRMATORIA DE NEOPLASIA:	1. Presente 2. Ausente			RESULTADO HISTOPATOLÓGICO:			