



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

FUNDACIÓN CLÍNICA MEDICA SUR

**ÍNDICE PCR/ALBÚMINA COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN
PACIENTES CON LEUCEMIAS AGUDAS DE UN HOSPITAL PRIVADO DE
LA CIUDAD DE MÉXICO**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

SUSTENTANTE: ISRAEL ROJAS DE ITA

TUTORA: DRA. MARCELA DEFFIS COURT

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2018

**médica
Sur®**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

SECCIÓN	PÁGINAS
I. TÍTULO	1
II. RESUMEN	1
III. INTRODUCCIÓN	2
IV. JUSTIFICACIÓN	4
V. OBJETIVOS	4
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	5
VII. RESULTADOS	7
VIII. DISCUSIÓN	11
IX. REFERENCIAS	14

I. TITULO

Índice PCR/albúmina como factor de mal pronóstico en pacientes con leucemias agudas de un hospital privado de la Ciudad de México

II. RESUMEN

Las leucemias agudas son neoplasias hematológicas agresivas con alta mortalidad, por lo cual es importante relizar índices pronósticos que predigan la mortalidad de los pacientes tanto a corto como a largo plazo. De forma reciente se describió el índice PCR/albúmina en diversos tumores sólidos y en otras patologías en donde, el encontrarse elevado, se asocia a un peor pronóstico. No se han realizado estudios de este índice en neoplasias hematológicas. **Objetivo:** Conocer si el índice PCR/albúmina al diagnóstico tiene correlación con la mortalidad de los pacientes con leucemias agudas durante la quimioterapia de inducción. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrolectivo que incluyó pacientes hospitalizados en Médica Sur, mayores de 18 años, de enero de 2013 a diciembre de 2017. Se realizó análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con una regresión de Cox. **Resultados:** Se obtuvo un total de 30 pacientes, de los cuales el 50% fueron hombres y el 50% mujeres. Se observó que el índice PCR/albúmina alto se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con leucemias agudas sin importar el tipo de leucemia en comparación con pacientes con índice bajo, con una diferencia estadísticamente significativa (p 0.003). No se observó asociación entre sobrecarga hídrica y mayor mortalidad en ningún grupo de pacientes estratificados por índice PCR/albúmina. **Conclusiones:** El índice PCR/albúmina parece identificar de una adecuada manera a aquellos pacientes con leucemias agudas que presentan un riesgo incrementado de mortalidad.

III. INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES.

En la mayoría de los pacientes hemato-oncológicos, los factores pronósticos son multifactoriales, generalmente la supervivencia libre de enfermedad dada por la permanencia de la remisión completa, dependiendo de estado funcional del paciente, factores dependientes de la naturaleza de la enfermedad, así como factores genéticos. Sin embargo, no son suficientes para predecir la mortalidad en los primeros días del diagnóstico; para ello se han intentado crear diversos índices que ayuden a predecir el pronóstico de mortalidad de los primeros 30- 40 días de los pacientes hemato-oncológicos, dentro de ellos se encuentra el índice neutrófilos/linfocitos, plaquetas/linfocitos, la escala de pronóstico de Glasgow y de forma más reciente el índice Proteína C reactiva (PCR)/albúmina.

El índice Proteína C reactiva (PCR)/albúmina fue estudiado por primera vez en comparación con el sistema de alerta temprana modificado como predictor de mal pronóstico en pacientes ingresados a unidades de atención médica aguda en donde se observó, aunque con poca sensibilidad, que los pacientes con índices PCR/albúmina elevados tenían peor pronóstico que aquellos con índices más bajos^[8].

Posteriormente se evaluó como índice predictor de mortalidad en pacientes con sepsis admitidos en unidades de cuidados intensivos, en donde se observó que este índice era un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis o choque séptico en pacientes en UCI o pacientes egresados de la misma^[4,18].

Posterior a este uso, el índice PCR/albúmina se ha estudiado en diversas patologías asociadas con procesos inflamatorios como enfermedad arterial coronaria ^[21] y de forma más reciente en diversos tipos de tumores sólidos como carcinoma de células pequeñas de pulmón^[13], adenocarcinoma de páncreas ^[17], carcinoma escamoso de faringe y esófago ^[2,6,], renal ^[15], Colorrectal ^[5], hepatocelular ^[19], entre otros.

MARCO DE REFERENCIA.

Las leucemias agudas son neoplasias de células precursoras hematopoyéticas que infiltran médula ósea, sangre periférica y otros órganos. Son neoplasias de alto grado que, a pesar de responder bien a los esquemas de quimioterapia, solo se alcanza

remisión duradera en un porcentaje pequeño de pacientes adultos, dependiendo del tipo de leucemia, va del 5 al 30% [1,3].

En Estados Unidos, la leucemia aguda más frecuente en adultos, es la leucemia mieloide aguda (LMA), representando aproximadamente el 80% de los casos de este tipo de enfermedad, dejando a la leucemia linfocítica aguda (LLA) en segundo lugar; se estima una incidencia de LMA de 1.6 por cada 100 000 habitantes y de 1.3 por cada 100 000 habitantes para LLA [22,23].

En México, de acuerdo a lo reportado en la literatura nacional, la leucemia aguda más frecuente es la linfocítica, representando aproximadamente el 62% de las leucemias [9].

De acuerdo a cifras de GLOBOCAN 2012, la incidencia de todo tipo de leucemias era de 5% en hombres y 3.6 % en mujeres de todas las edades. Por otro lado se estimó una prevalencia a 5 años de 2.2% en hombres y 1.4% en mujeres adultos.

Se ha descrito que el microambiente de diversos tumores está compuesto por células inflamatorias como macrófagos, células dendríticas y linfocitos, los cuales generan citosinas quimiotácticas que atraen más células inflamatorias al sitio del tumor, perpetuando la respuesta inflamatoria [10,16]. Dentro de las actividades descritas de los macrófagos, se encuentran la de generar daño tisular, generando, así, daño al tumor; se ha observado que produce factores angiogénicos y de crecimiento que pueden servir para proliferación de células tumorales. Por otro lado, las células dendríticas, son pobres inductoras de la respuesta a las células tumorales debido a que son células inmaduras. Por último, los linfocitos T tumorales, generalmente se diferencian hacia una respuesta Th2 la cual es poco eficiente contra células tumorales [12].

Debido a la mortalidad que implican diversos tipos de cáncer, se han estudiado diversas escalas o índices que ayuden a predecir pacientes con peor pronóstico con la finalidad de generar intervenciones en este grupo de pacientes. Uno de los índices que más recientemente se ha utilizado para predicción de mal pronóstico en pacientes oncológicos, es el índice PCR/albúmina [20]. Este índice ha demostrado, al estar elevado, ser un factor independiente de mal pronóstico en diferentes tipos de cáncer como páncreas, carcinoma hepatocelular, carcinoma escamoso de esófago, carcinoma renal de células claras, colorrectal, entre otros [7,14].

A pesar de que las leucemias agudas no son consideradas un tipo de cáncer asociado primordialmente a inflamación crónica, se ha observado que los equipos médicos tienden a utilizar en el manejo de estos pacientes, soluciones endovenosas de manera

generosa y hacer reanimaciones de estos pacientes sin restricción de líquidos, llevándolos a un estado de fuga capilar que podrían ser explicados porque este tipo de padecimientos tienen niveles más bajos de albúmina y niveles más altos de PCR al diagnóstico con un índice PCR/albumina elevado, mostrando un riesgo inflamatorio nutricional elevado, lo cual parece conllevar un peor pronóstico posterior al tratamiento con quimioterapia sin adecuado manejo de soluciones endovenosas ^[11].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las leucemias son neoplasias con una alta mortalidad en los pacientes adultos aún con los esquemas de quimioterapia actual, sobre todo, durante el manejo integral del paciente en término de soluciones endovenosas y uso de cristaloides ya que la mayoría de estos tendrán albumina baja y PCR elevada; lo cual pone en riesgo elevado de fuga capilar.

IV. JUSTIFICACIÓN.

Se sabe que en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda solamente el 27% de los pacientes se encuentra vivo a 5 años, mientras que el 67% de los pacientes con leucemias linfoides agudas se encuentra vivo al mismo tiempo de seguimiento, con una mayor mortalidad, en este último grupo, en el grupo de edad comprendido entre 65 y 74 años de edad.

Al ser enfermedades con alta mortalidad, es importante buscar factores asociados a estas neoplasias que empeoren el pronóstico en pacientes hospitalizados para modificar la conducta empleada y de esta manera mejorar la supervivencia.

V. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS

- **Primario:** Conocer si el índice PCR/albumina al diagnóstico tiene correlación con la mortalidad de los pacientes con leucemias agudas durante la quimioterapia de inducción
- **Secundario:** Conocer si los pacientes con índice PCR/albumina alto y sobrecarga hídrica presentan mayor mortalidad que aquellos sin sobrecarga hídrica.

HIPÓTESIS

De acuerdo con estudios realizados previamente en otras neoplasias, se sospecha que los pacientes con índices PCR/albúmina altos, tendrán mayor mortalidad que aquellos pacientes que presenten índices bajos al momento del diagnóstico y previo a la administración de quimioterapia.

VI. MATERIALES Y MÉTODO

DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrolectivo que incluyó pacientes hospitalizados en Médica Sur de enero de 2013 a diciembre de 2017. La información se recabó de expedientes clínicos de esta institución.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica aguda en el periodo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2017 en el Hospital Médica Sur.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de muestra utilizando el programa Power and Simple Size para evaluar la supervivencia de los pacientes con Leucemia mieloide aguda y linfocítica aguda y se obtuvo que se requiere 36 pacientes con índice PCR/albúmina alta y 36 pacientes con índice PCR/albúmina baja para rechazar la hipótesis nula de que las curvas de supervivencia sean iguales en el grupo de índice alto e índice bajo con un poder de probabilidad de 0.8. La probabilidad del error tipo I asociado, de la hipótesis nula, con esta prueba es de 0.05.

MUESTREO

No probabilística, consecutivo

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión: Expedientes de pacientes mayores a 16 años con nuevo diagnóstico de leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda en el periodo entre 2013 y 2017.

Criterios de exclusión: Pacientes en recaída de la enfermedad, pacientes a quien no se les realizó el diagnóstico en Médica Sur.

Criterios de eliminación: Expedientes de pacientes que durante el primer internamiento solicitaron alta voluntaria del hospital.

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.

Se buscarán la información requerida de los expedientes de los pacientes con los diagnósticos mencionados.

Se realizará el índice PCR/albúmina dividiendo el valor de PCR entre el de la albúmina y se dividirá a los pacientes en dos grupos, lo que presentan índice alto y los que presentan índice bajo. Se definirá como índice bajo o índice alto de acuerdo a estudios publicados previamente con un valor de corte de 16; por arriba de este valor se considerará alto y por debajo de 16 se considerará bajo. La información se capturará en una base de datos y posteriormente se realizará el análisis estadístico.

Se definirá como sobrecarga hídrica a la presencia de datos clínicos de sobrecarga de fluidos (edema, ascitis, derrame pleural, etc.) o en aquellos pacientes en quienes presentaran balances positivos mayores a 2-3 L.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa SPSS v24 (IBM, Armonk, New York, United States) para el análisis estadístico. Se realizaron pruebas de normalidad a las variables cuantitativas continuas mediante las pruebas de Kolmogórov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Posteriormente se realizó el análisis univariado mediante medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables con media, mediana, desviación estándar, rango intercuartil y proporciones o porcentajes. Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, obteniendo las probabilidades de supervivencia en general, posteriormente se realizó el análisis de supervivencia estratificado de acuerdo al tipo de

leucemia y al hecho de que el índice PCR/Albúmina se encontrara elevado. Finalmente se realizó una regresión de Cox mediante el método por pasos hacia atrás de Wald. Se consideró un valor de Alfa de 0.05 como estadísticamente significativo.

VII. RESULTADOS

De los registros proporcionados por el archivo clínico de la institución, se obtuvo un total de 30 casos de leucemias agudas de nuevo diagnóstico en el periodo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2017.

De los 30 casos obtenidos, la edad media de los pacientes al diagnóstico fue de 55 años y la distribución de género fue de 50% para hombres y 50% para mujeres. La mayoría de ellos correspondieron a leucemias mieloides agudas (76.7%), dejando en segundo lugar a las leucemias linfoides agudas (20%) y se encontró un caso de leucemia bifenotípica. Los pacientes con índice PCR/albúmina elevado representaron la mayoría de los casos (53.3%).

Casi 13% (12.9%) de los pacientes presentaron comorbilidades asociadas a riesgo incrementado de desarrollar leucemias agudas, siendo esto más frecuente en el grupo de pacientes con índice PCR/alb alto, sin alcanzar significancia estadística.

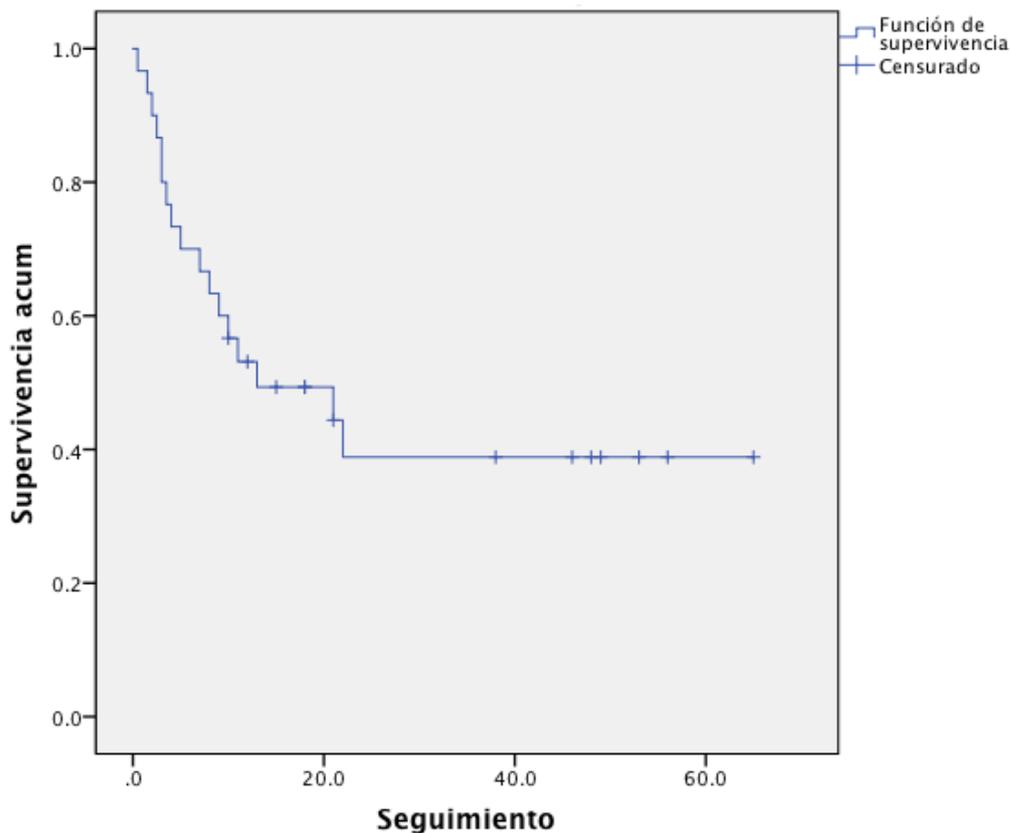
No se observó diferencia estadísticamente significativa en las variables de IMC, edad, recuento leucocitario y plaquetario al diagnóstico ni de cifras de hemoglobina. Por otro lado se observó diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de seguimiento, siendo mayor en el grupo de pacientes con índice PCR/alb bajo

Tabla 1. Características generales de la población de acuerdo al índice PCR/albúmina (n=30)

	Índice PCR/alb bajo (n=14)		Índice PCR/alb alto (n=16)		p
	Media	DE	Media	DE	
<i>Edad (años)</i>	55.2	21.6	55.5	16.8	0.96
<i>IMC (kg/m²)</i>	25.6	4.3	26.7	5.4	0.57
<i>Leucocitos (x10³/μl)</i>	24.6	38.5	66.66	163.8	0.37
<i>Plaquetas (x10³/μl)</i>	105	108.15	54.3	56.8	0.14
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	8.6	2.0	9.1	2.6	0.54
<i>Seguimiento (meses)</i>	29.1	18.3	10.4	15.4	0.005
	Índice PCR/alb bajo (n=14) n (%)		Índice PCR/alb alto (n=16) n (%)		p
<i>Tipo de leucemia</i>	LAL	5 (35.7)	1 (6.2)	15 (93.7)	
	LAM	8 (57.1)	0		
	Bifenotípica	1 (7.1)			
<i>Enfermedad preexistente (SMD/PV)</i>		1 (7.1)		3 (18.7)	0.35
<i>Género</i>	Hombre	8 (57.1)		7 (43.7)	0.35
	Mujer	6 (40)		9 (56.2)	
<i>Defunción</i>		5 (35.7)		12 (75)	0.035
<i>Infección</i>		7 (50)		9 (56.2)	0.5
<i>Sobrecarga</i>		6 (42.8)		7 (43.75)	0.62

PCR= Proteína C reactiva; alb= albúmina; IMC= Índice de masa corporal; LAL= Leucemia aguda linfoide; LAM= Leucemia aguda mieloide; SMD= Síndrome mielodisplásico; PV= Policitemia Vera

Al realizar el análisis de supervivencia, se observó una supervivencia global de 43.3% con una media de seguimiento de 19 meses. Se presentaron 15 defunciones a la mediana de seguimiento de 13 meses, correspondiendo al 88.2% de las defunciones totales.



Grafica 1. Supervivencia global

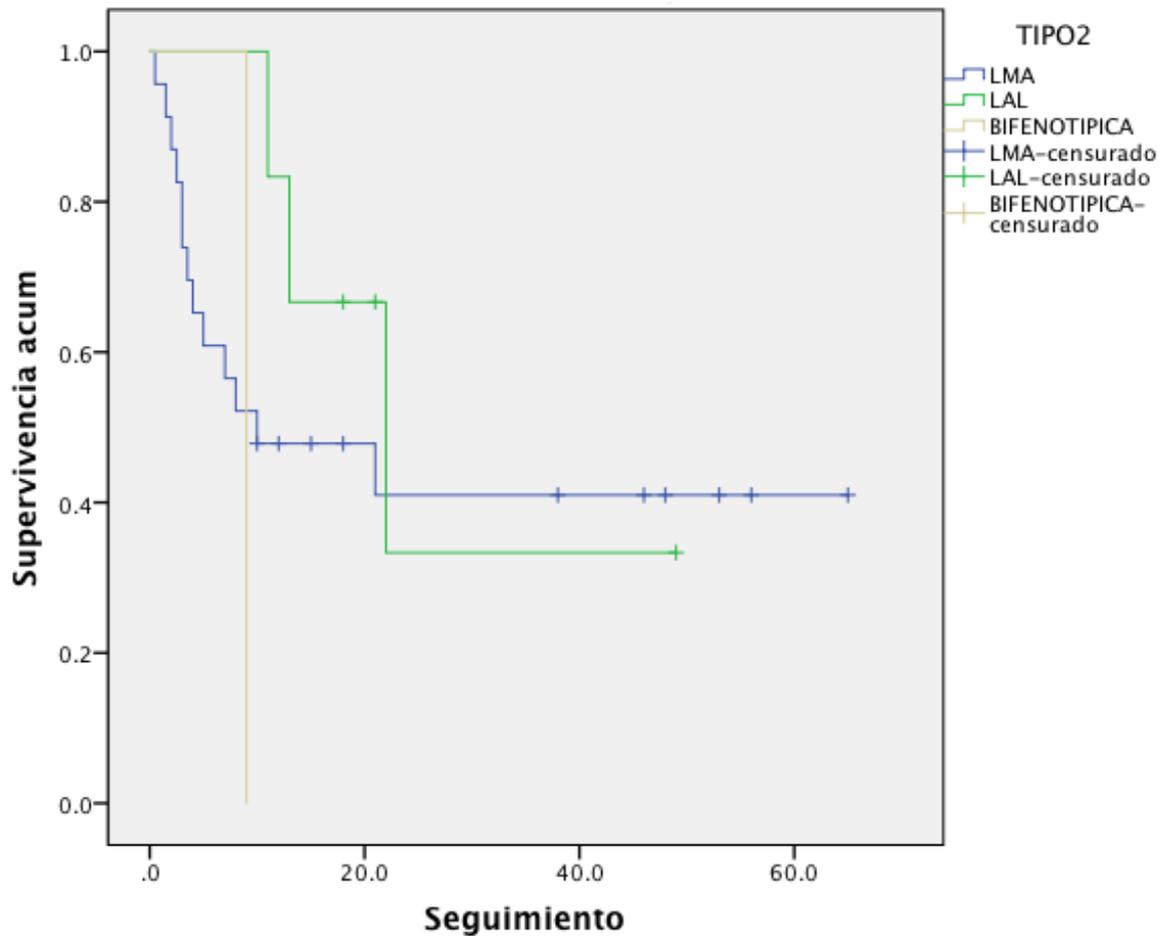
Posteriormente se realizó análisis de supervivencia por subgrupos de acuerdo al diagnóstico de los pacientes, en donde no se observó diferencia significativa entre ellos (Gráfica 2).

En el análisis de supervivencia acumulada comparando pacientes con índice PCR/alb alto y bajo, se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.003$), siendo mayor la supervivencia en pacientes con un índice bajo (Gráfica 3). La media de seguimiento para los pacientes con un índice bajo fue de 39.2 meses (IC= 27.6-50.8), mientras que para los pacientes con índice alto, fue de 19.12 meses (IC= 6.2-32).

Al realizar la regresión de Cox se encontró que el índice PCR/albúmina es el único factor que presenta una asociación significativa en cuanto a mortalidad con HR de 4.88 (IC 1.56-15.29).

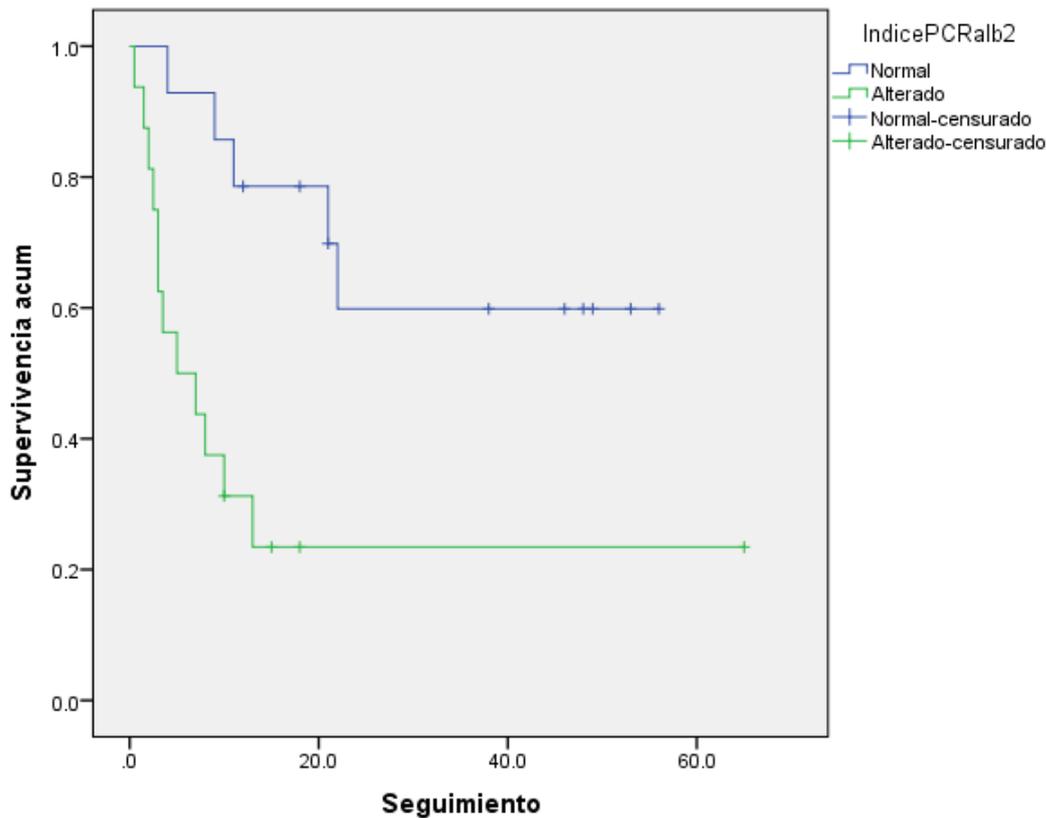
Se observó una tendencia a presentar peor pronóstico en el género femenino, sin embargo no alcanzó significancia estadística ($p= 0.055$).

Se analizó la correlación entre sobrecarga hídrica e índice PCR/albúmina para determinar si aquellos pacientes con sobrecarga hídrica presentaban de forma más frecuente índices PCR/alb altos y por lo tanto mayor mortalidad, sin embargo no se encontro asociación estadísticamente significativa.



Gráfica 2. Supervivencia global por tipo de leucemia

La presencia de procesos infecciosos no se asoció a mayor mortalidad en nungún grupo de pacientes de este estudio, así como tampoco lo hizo el sobrepeso u obesidad.



Gráfica 3. Supervivencia global de acuerdo a índice de PCR/alb

VIII. DISCUSIÓN

En este estudio se confirmó la hipótesis de que los pacientes con índice PCR/albúmina alto presentan mayor riesgo de mortalidad comparado con aquellos que presentaban índice bajo, con significancia estadística ($p < 0.003$). Por otro lado no se encontró asociación entre la presencia de sobrecarga hídrica y mayor mortalidad en ninguno de los grupos de pacientes antes mencionados.

De manera adicional se observó una tendencia del género femenino a ser de peor pronóstico, sin embargo no alcanzó una significancia estadística ($p < 0.055$), lo cual podría deberse al tamaño de la muestra del estudio.

No se encontró asociación entre infección, IMC u otras variables con peor pronóstico.

No existen estudios previos que traten de encontrar asociación de este índice y mortalidad en neoplasias hematológicas de ningún tipo, sin embargo, hay diversos estudios en tumores sólidos en donde se observa esta misma asociación. A pesar de que las leucemias no son enfermedades que clásicamente se asocien a factores proinflamatorios, se encontró resultados similares a los reportados en tumores asociados fuertemente a procesos inflamatorios de base ya sean infecciosos crónicos o autoinmunes. A diferencia de los estudios publicados en tumores sólidos, no realizamos asociación entre este índice y grupos de alto riesgo o riesgo estándar dados por citogenética.

De manera interesante se encontró que la epidemiología en nuestro hospital es similar al reportado a nivel internacional en donde las leucemias mieloides agudas son más frecuentes que las linfoides agudas, contrario a lo publicado en estudios de centros mexicanos en donde la incidencia y prevalencia de estas enfermedades está invertida. No se encontró asociación con mayor mortalidad en pacientes que presentaron procesos infecciosos, a pesar de que en estudios previos se había comprobado la asociación de sepsis y un índice de PCR/albúmina incrementado y por lo tanto mayor mortalidad. Tampoco se encontró asociación entre leucemias con antecedente de síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo y mayor mortalidad, a pesar de que actualmente se sabe que estas enfermedades conllevan un peor pronóstico comparado con las leucemias de *novo*.

Se observó que la mayoría de las defunciones de los pacientes con índice PCR/albúmina alto se presentaron dentro del primer año de diagnóstico.

Este estudio presenta muchas limitaciones, entre las que destacan el diseño del estudio el cual fue retrospectivo; el número de pacientes fue muy pequeño, lo cual pudo limitar la asociación con otras variables de forma significativa, incluso no se alcanzó la *n* calculada. Por otro lado, no se utilizó el riesgo citogenético establecido previamente de estas enfermedades debido a que éstos no se encontraban disponibles en los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

Consideramos que sería de utilidad realizar a largo plazo estudios prospectivos del índice PCR/alb en diversas neoplasias hematológicas que incluyan un mayor número de pacientes y estratificarlos de acuerdo a los índices pronósticos o riesgos citogenéticos para corroborar la correlación encontrada en este estudio y evaluar la presencia de factores adicionales que pudieran asociarse con un pobre pronóstico en neoplasias hematológicas agresivas.

CONCLUSIONES

El índice PCR/albúmina parece identificar de una adecuada manera a aquellos pacientes con leucemias agudas que presentan un riesgo incrementado de mortalidad. Se necesitan estudios con mayor número de muestra y prospectivos para verificar la asociación encontrada en este trabajo y evaluar la presencia de factores adicionales que se puedan relacionar al mal pronóstico en pacientes con este tipo de neoplasias hematológicas.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer Journal*. 2016;6: 1-10.
2. Wei X, Wang F, Zhang D et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer*. 2015; 15:350.
3. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*. 2017; 7.
4. Ranzani O, Zampieri F, Forte D et al. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PLoS ONE* 8: e5932.
5. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y et al. Clinical Significance of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Survival After Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*.
6. Kunizaki M, Tominaga T, Wakata K et al. Clinical significance of the C-reactive protein-to-albumin ratio for the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Molecular and Clinical Oncology*. 2018; 8: 370-374.
7. Wu J, Tan W, Chen L et al. Clinicopathologic and prognostic significance of C-reactive protein/albumin ratio in patients with solid tumors: an updated systemic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018; 9: 13934-13947.
8. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J et al. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med*. 2009;9:30–33.
9. González-Salas W, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M et al. Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50: 167-171.
10. Plummer M, de Martel C, Vignat J et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016; 4: 609–16.
11. de Quadros-Camargo C, da Silva-Borges D, de Oliveira P et al. Individuals with Hematological Malignancies Before Undergoing Chemotherapy Present Oxidative Stress Parameters and Acute Phase Proteins Correlated with Nutritional Status. *Nutrition and Cancer*. 2015; 0: 1–9.
12. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet* 2001; 357: 539–45
13. Koh Y, Lee H. Prognostic impact of C-reactive protein/albumin ratio on the overall survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancers receiving palliative chemotherapy. *Medicine*. 2017; 96.

14. Li N, Tian G, Wang Y et al. Prognostic Role of the Pretreatment C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Solid Cancers: A Meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2017; 7:41298.
15. Chen Z, Shao Y, Fan M et al. Prognostic significance of preoperative C-reactive protein: albumin ratio in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):14893-14900.
16. Zhang Q, Zhu B, Li Y. Resolution of Cancer-Promoting inflammation: A New Approach for Anticancer Therapy. *Front. Immunol*. 2017; 8:71.
17. Haruki K, Shiba H, Shirai Y et al. The C-reactive Protein to Albumin Ratio Predicts Long-Term Outcomes in Patients with Pancreatic Cancer After Pancreatic Resection. *World J Surg*. 2016.
18. Kim M, Young Ji, Song J et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS ONE*. 2015;10(7): e0132109.
19. Kinoshita A, Onoda H, Imai N et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Novel Inflammation- Based Prognostic Score, Predicts Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014.
20. Xu H, Ma Y, Deng F et al. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in human malignancies: an updated meta- analysis. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10 3059–3070.
21. Karabağ1 Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I et al. Usefulness of The C-Reactive Protein/Albumin Ratio for Predicting No-Reflow in ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Clin Invest*. 2018; 25:e12928.
22. NIH. Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML). 2018 (citado 2018 mayo 26). Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
23. NIH. Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). 2018 (citado 2018 mayo 26). Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html>.