



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA

**ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICAMENTE
ENFERMOS.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

PRESENTA

DR. HUMBERTO ADAME ENCARNACIÓN

TUTORA

DRA. BERTHA MANUELA CÓRDOVA SÁNCHEZ

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022



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

- I. Introducción
- II. Planteamiento del problema
- III. Justificación
- IV. Objetivos
- V. Hipótesis
- VI. Material y métodos
 - Diseño del estudio
 - Universo de estudio
 - Tamaño de muestra y grupos de tratamiento
 - Criterios de inclusión y exclusión
 - Consideraciones éticas
 - Desenlaces primarios
 - Variables principales
 - Análisis estadístico
 - Procedimientos realizados
 - Definiciones operacionales
- VII. Resultados
- VIII. Discusión
- IX. Conclusiones
- X. Bibliografía
- XI. Apéndice

I. Introducción

El índice neutrófilo/linfocito (INL) se obtiene dividiendo el número absoluto de neutrófilos entre el número de linfocitos, medidos en sangre periférica. Es un biomarcador que refleja el balance entre dos aspectos del sistema inmune: inflamación aguda y crónica (conteo de neutrófilos) y la inmunidad adaptativa (conteo de linfocitos).¹

El INL se ha empleado para predecir mortalidad en la población general y en pacientes críticamente enfermos.

El análisis de datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), realizada en Estados Unidos, mostró que, en una cohorte de sujetos mayores de 30 años, el incremento del INL se asoció a mayor mortalidad por todas las causas con un hazard ratio (HR) de 1.14 (IC 95% 1.10-1.17), mayor mortalidad por enfermedad cardiaca HR 1.17, (IC 95% 1.06-1.29) y enfermedad renal HR 1.26 (IC 95% 1.03-1.54).²

En un estudio que incluyó a 5763 pacientes, ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI), se observó que, aquellos sujetos con un INL mayor de 16.21 tuvieron mayor riesgo de muerte a 28 días, con un odds ratio (OR) de 1.71 (IC 95% 1.35-2.16). Además, se observó que la adición del INL al puntaje de fallas orgánicas Simplified Acute Physiologic Score (SAPS-1) incrementó la capacidad de SAPS1 para predecir mortalidad.³

De manera similar, en un estudio que incluyó a 21822 pacientes, hospitalizados en UCI, se observó que un INL mayor a 6 se asoció con mayor riesgo de muerte hospitalaria, con un OR de 1.64 (IC 95% 1.50-1.80) y que la adición del INL al puntaje SAPS-II, aumentó el área bajo la curva (ABC) de SAPS-II para predecir mortalidad.⁴

En pacientes con neoplasias oncológicas, la mortalidad reportada en UCI es de 30 a 39.3% y la mortalidad a 30 días es de 47%^{5,6,7}. La UCI del Instituto Nacional de Cancerología ha reportado una mortalidad de 17.5%.⁸

La capacidad predictiva del INL en pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas en UCI, solamente ha sido evaluada en una población de 1373 sujetos, donde se observó que un valor de INL de 17.6 se asoció con mayor riesgo de muerte a 28 días, con un HR de 1.58 (IC 95% 1.29-1.94), muerte a seis meses con un HR de 1.51 (IC 95% 1.28-1.77) y muerte a un año con

un HR de 1.45 (IC 95% 1.25-1.69). Sin embargo, en el análisis no se incluyó el efecto de la quimioterapia, radioterapia y factor estimulante de colonias (FEC).⁹

El objetivo del presente estudio fue determinar la capacidad del INL para predecir mortalidad en pacientes oncológicos críticamente enfermos.

II. Planteamiento del problema

Previamente se ha documentado que el INL tiene la capacidad de predecir mortalidad en pacientes críticamente enfermos, sin embargo, existe poca evidencia en sujetos con cáncer que requieren de cuidados intensivos, en esta población podría comportarse de forma diferente, debido a que las enfermedades oncológicas afectan la cuenta leucocitaria y su diferencial.

III. Justificación

Debido al incremento en la incidencia de cáncer, es más frecuente el ingreso de pacientes con cáncer a UCI. La mortalidad reportada en este grupo de pacientes varía del 17.5 a 39.3%.

El INCan es un centro de referencia nacional para el tratamiento de neoplasias sólidas y hematológicas lo que hace factible la evaluación de la mortalidad de pacientes con cáncer en la UCI, quienes generalmente cuentan con una biometría hemática al ingreso.

En caso de demostrar que el INL se asocia a mayor riesgo de muerte, se dispondrá de una herramienta de fácil acceso para complementar la evaluación del riesgo de muerte en UCI.

IV. Objetivos

General

- Evaluar la asociación entre el INL y mortalidad.

Específicos

- Evaluar la asociación entre el INL y mortalidad a 28 días.
- Evaluar la asociación entre el INL y mortalidad a 180 días.

V. Hipótesis

Un mayor INL se asociará con mayor riesgo de muerte a 28 días.

VI. Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, observacional.

Universo del estudio

Pacientes consecutivos que ingresaron a la UCI del Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo comprendido entre enero 2013 y diciembre 2021.

Tamaño de la muestra

Considerando una mortalidad reportada de 47% a 28 días en pacientes oncológicos críticamente enfermos, con un intervalo de confianza de 95% y tolerancia (T) de 5%, empleando la ecuación $n=(Z\alpha/2PQ)/T^2$, se requiere una muestra de al menos 382 sujetos.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que ingresaron consecutivamente a la UCI del INCan.
- Mayores de 18 años de edad.
- Pacientes que cuenten con biometría hemática al ingreso a UCI.
- Primer ingreso a la UCI.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Estancia en UCI menor a 24 horas.

Criterios de eliminación:

- Pacientes sin diagnóstico confirmado de cáncer.

Asignación de tratamiento

No aplica.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de investigación del Instituto Nacional de Cancerología el 27 de abril de 2022, con el registro 2022/043. Dicho comité determinó que no se requiere consentimiento informado por tratarse de un estudio retrospectivo.

Desenlaces primarios

Mortalidad a 28 y a 180 días.

VARIABLES PRINCIPALES

El nombre de las principales variables y su definición se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Variables principales

Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel de medición
Sexo	Sexo biológico designado al nacer, se expresará como hombre o mujer según sea el caso.	Catógorica	Número (n) y porcentaje (%)
Edad	Tiempo de vida hasta el momento de ingresar a la UCI, expresado en años.	Numérica	Media y Desviación Estándar (DE) o Mediana y Rango Intercuartilar (RIC)
Índice de masa corporal	Relación entre peso expresado en kilogramos (kg) y talla expresada en metros (m) al cuadrado.	Numérica	Media y Desviación Estándar (DE) o Mediana y Rango Intercuartilar (RIC)
Diabetes	Diagnóstico previo de hiperglucemia o resistencia a la insulina ¹⁰	Catógorica	Número (n) y porcentaje (%)
Hipertensión arterial	Presión arterial persistentemente elevada. Tensión sistólica >140 y/o Tensión diastólica >90 mmHg. ¹¹	Catógorica	Número (n) y porcentaje (%)
Enfermedad cardiovascular o cerebrovascular	Enfermedades que comprometen al sistema cardiovascular, incluyendo corazón, vasos sanguíneos, pericardio y cerebro, cerebelo y tronco encefálico.	Catógorica	Número (n) y porcentaje (%)
Motivo de ingreso a UCI	Motivo de ingreso a unidad de cuidados intensivos, obtenido del expediente electrónico.	Catógorica	Número (n) y porcentaje (%)
Cáncer	Se clasificará según al órgano, aparato o sistema al que pertenezca.	Catógorica	Número (n) y porcentaje (%)

Quimioterapia	En el caso de quimioterapia, se definirán grupos de tratamiento acorde al esquema de quimioterapia con antineoplásicos recibidos.	Categoría	Número (n) y porcentaje (%)
Factor estimulante de colonias	Uso previo de factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos.	Categoría	Número (n) y porcentaje (%)
Estado actual del cáncer	Respuesta al tratamiento administrado, definida por oncología o hematología según corresponda.	Categoría	Número (n) y porcentaje (%)
Ventilación mecánica	Soporte avanzado de la ventilación a través de un dispositivo externo.	Categoría	Número (n) y porcentaje (%)
Albúmina	Principal proteína de la sangre, importante para mantener la presión oncótica. (g/dL)	Numérica	Media (DE) o Mediana (RIC)
Tasa de filtrado glomerular estimada	Capacidad de depuración renal evaluada mediante la fórmula CKD-EPI 2021. ¹²	Numérica	Número (n) y porcentaje (%)
Hemoglobina	Proteína transportadora de oxígeno (g/dL)	Numérica	Media (DE) o Mediana (RIC)
Leucocitos	Número total de leucocitos granulados ($\times 10^3/\text{mCL}$)	Numérica	Media (DE) o Mediana (RIC)
Neutrófilos absolutos	Leucocitos granulados con núcleo lobulado ($\times 10^3/\text{mCL}$)	Numérica	Media (DE) o Mediana (RIC)
Linfocitos absolutos.	Leucocitos granulados con citoplasma azurófilo ($\times 10^3/\text{mCL}$)	Numérica	Media (DE) o Mediana (RIC)
Índice Neutrófilo/Linfocito	Determinado como la razón del número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos.	Numérica	Media (DE) o Mediana (RIC)
SOFA	Escala pronóstica de mortalidad, basada en el grado de disfunción de seis sistemas orgánicos; se expresa de 0 a 24 puntos, a mayor puntaje mayor es el riesgo de muerte. ¹³	Numérica	Media (DE) o Mediana (RIC)
MEXSOFA	Escala pronóstica de mortalidad, basada en el grado de disfunción de cinco sistemas orgánicos; se expresa de 0 a 20 puntos, a mayor puntaje mayor es riesgo de muerte. ¹⁴	Numérica	Media (DE) o Mediana (RIC)
NRS 2002	Escala que predice el riesgo de desnutrición en pacientes	Numérica	Media (DE) o Mediana (RIC)

	hospitalizados; clasifica a los pacientes en riesgo bajo (0-3 puntos), en riesgo (4 puntos) y alto riesgo (5-7 puntos) de desnutrición. ¹⁵		
Índice de comorbilidad de Charlson	Predice la supervivencia a 10 años en pacientes con múltiples comorbilidades. ¹⁶	Numérica	Media (DE) o Mediana (RIC)

DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartil; IMC, índice de masa corporal; UCI, unidad de cuidados intensivos; mg/dL, g/dL, gramos por decilitro; mmHg, milímetros de mercurio; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; SOFA sequential organ failure assessment; MEXSOFA mexican sequential organ failure assessment; NRS 2002, nutrition risk screening 2002.

Análisis estadístico

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de las variables numéricas. Las variables numéricas se expresaron como medianas y rango intercuartil (RIC). Las variables categóricas se expresaron como número total y proporciones (%). En la tabla descriptiva comparamos pacientes vivos y muertos a 28 días con la prueba de Chi cuadrada en el caso de las variables categóricas y U de Mann Whitney para las variables numéricas. Para identificar los factores asociados con mortalidad a 28 y 180 días se realizó un análisis de regresión de Cox univariado y se construyó un modelo multivariado en el que se incluyeron las variables con un valor de $p < 0.05$. Las áreas bajo la curva del INL se obtuvieron construyendo curvas ROC (receiver operating characteristic).

Procedimientos realizados

Se revisaron los expedientes de los pacientes que ingresaron a la UCI en el periodo descrito. De aquellos expedientes de los pacientes que cumplieron con criterios de inclusión se obtuvieron del expediente electrónico las variables antes descritas.

Definiciones operacionales.

Índice neutrófilo/linfocito: División de número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos.¹

Neutropenia: cuenta de neutrófilos menor a $1.5 \times 10^3/\text{mL}$.

VII. Resultados

Durante el periodo analizado se registraron 1929 ingresos a la UCI, de éstos 1468 cumplieron con criterios de inclusión.

Los 1468 sujetos incluidos tenían diagnóstico oncológico, 269 (18.3%) tuvieron neoplasias de origen gastrointestinal, 261 (17.8%) ginecológico, 77 (5.2%) músculo esquelético, 132 (9.0%) urinario, 95 (6.5%) cabeza y cuello, 44 (3.0%) respiratorio, 23 (1.6%) piel, 45 (3.1%) germinal, 40 (2.7%) mama, 192 (13.1%) linfoma, 170 (11.6%) leucemia, 45 (3.1%) mieloma múltiple y 75 (5.1%) tumores de otro origen.

Los pacientes que fallecieron en los primeros 28 días de seguimiento eran principalmente hombres, había una mayor proporción de pacientes con VIH, tenían mayor puntaje ECOG, habían recibido quimioterapia y radioterapia recientemente, tenían mayor frecuencia de sepsis, neutropenia y fallas orgánicas (tabla 2).

Tabla 2. Principales características de la población separada por mortalidad a 28 días.

Variable	Total (n=1468)	Vivos (n=1036)	Muertos (n=432)	Valor p
Mujer, n (%)	757 (51.6)	559 (54.0)	198 (45.8)	0.005
Edad (años), mediana (RIC)	53 (38-64)	53 (38-64)	53 (39-64)	0.742
IMC (k/m ²), mediana (RIC)	26 (23-29)	26 (23-29)	25 (22-28)	0.006
TFGe basal (ml/min/1.73m ²), mediana (RIC)	90 (48-112)	94 (53-113)	77 (36-107)	<0.001
Comorbilidades				
Índice de Charlson, mediana (RIC)	6 (4-8)	6 (4-8)	6 (4-8)	0.020
NRS, mediana (RIC)	4 (3-5)	4 (3-4)	4 (4-5)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	271 (18.5)	191 (18.4)	80 (18.5)	0.970
Hipertensión, n (%)	345 (23.5)	248 (23.9)	97 (22.5)	0.541
Antecedente de EVC, n (%)	31 (2.1)	14 (1.4)	17 (3.9)	0.002
Antecedente de CI, n (%)	22 (1.5)	16 (1.5)	6 (1.4)	0.823
Infección por VIH, n (%)	45 (3.1)	17 (1.6)	28 (6.5)	<0.001
Características oncológicas				
ECOG, mediana (RIC)	2 (1-3)	1 (-2)	2 (1-3)	<0.001
Neoplasias hematológicas, n (%)	427 (29.1)	243 (23.5)	184 (42.6)	<0.001

Tumores sólidos metastásicos, n (%)	318 (21.7)	208 (20.1)	110 (25.5)	0.022
Línea de quimioterapia, mediana (RIC)	2 (1-4)	1 (1-1)	1 (1-2)	0.503
Quimioterapia en los últimos 30 días, n (%)	314 (21.4)	197 (19.0)	117 (27.1)	0.001
Radioterapia en los últimos 30 días, n (%)	17 (1.2)	8 (0.8)	9 (2.1)	0.032
FEC en los últimos 30 días, n (%)	77 (5.2)	51 (4.9)	26 (6.0)	0.391
Respuesta total o parcial, n (%)	557 (37.9)	423 (40.8)	134 (31.0)	<0.001
Características al ingreso a UCI				
Diagnóstico de sepsis, n (%)	824 (56.1)	501 (48.4)	323 (74.8)	<0.001
Ventilación mecánica, n (%)	968 (65.9)	608 (58.7)	360 (83.3)	<0.001
Albúmina (mg/dL), mediana (RIC)	2.2 (1.8-2.7)	2.3 (1.8-2.8)	2.1 (1.7-2.5)	<0.001
Hemoglobina (g/dL), mediana (RIC)	9.7 (8.3-11.3)	9.8 (8.5-11.4)	9.2 (7.9-11.0)	<0.001
Leucocitos totales (10 ³ /mL), mediana (RIC)	10.2 (4.7-15.4)	10.6 (5.7-15.2)	8.8 (2.5-16.6)	0.008
Neutropenia, n (%)	263 (17.9)	160 (15.4)	103 (23.8)	<0.001
Neutrófilos (10 ³ /mL), mediana (RIC)	8.6 (3.7-13.8)	9.0 (4.5-13.5)	7.3 (1.7-14.8)	0.007
Linfocitos (10 ³ /mL), mediana (RIC)	1.0 (3.7-13.8)	0.9 (0.4-3.3)	1.1 (0.3-4.6)	0.513
Índice neutrófilo/linfocito, mediana (RIC)	6.4 (1.2-16.0)	7.4 (1.6-16.5)	4.5 (0.6-14.8)	<0.001
Puntaje SOFA, mediana (RIC)	8.0 (4.0-10.0)	7.0 (4.0-9.0)	9.0 (7.0-11.0)	<0.001
Puntaje MEXSOFA, mediana (RIC)	7.0 (4.0-10.0)	7.0 (4.0-9.0)	9.0 (7.0-11.0)	<0.001
Desenlaces				
Días de estancia hospitalaria, mediana (RIC)	9.0 (6.0-17.0)	10.0 (6.0-20.0)	7 (3.0-13.0)	<0.001
Días de ventilación mecánica, mediana (RIC)	1.0 (0.0-5.0)	1.0 (0.0-3.0)	3 (1.0-7.0)	<0.001
Muerte a 180 días, n (%)	559 (38.1)	127 (12.3)	432 (100)	<0.001

Abreviaturas: n número; RIC, rango intercuartilar; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; EVC, enfermedad vascular cerebral; CI, cardiopatía isquémica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; ECOG, eastern cooperative oncology group; FEC, factor estimulante de colonias; UCI, unidad de cuidados intensivos; mg/dL, miligramos por decilitro; g/dL, gramos por decilitro; mL, microlitro; SOFA sequential organ failure assessment; MEXSOFA mexican sequential organ failure assessment.

Mortalidad a 28 días

A partir de la fecha de ingreso a la UCI, la mediana de seguimiento fue de 139 días (RIC 14-748). Durante los primeros 28 días se registraron 432 (29.4%) defunciones y durante los primeros 180 días se registraron 559 (38.1%) defunciones.

No logramos demostrar la asociación del INL con mortalidad. Por el contrario, la presencia de neutropenia se asoció con mortalidad en el análisis univariado. Aunque, ésta no fue un factor de riesgo independiente debido a su interacción con enfermedad hematológica ($p < 0.001$).

Realizamos un análisis multivariado excluyendo a los pacientes con neutropenia, donde el INL tampoco se asoció con muerte a 28 días (HR 1.002, IC95% 0.997-1.006, $p = 0.426$).

Considerando que nuestra población está compuesta de 427 (29.1%) pacientes con neoplasias hematológicas y 1041 (70.9%) pacientes con tumores sólidos, evaluamos la asociación del INL por separado y no encontramos diferencias. En pacientes con neoplasias hematológicas obtuvimos un HR de 1.001 (IC95% 0.996-1.007, $p = 0.585$) y en pacientes con tumores sólidos un HR de 1.001 (IC95% 0.995-1.007, $p = 0.806$).

El incremento en el índice neutrófilo/linfocito en las primeras 24 horas se asoció con menor riesgo de muerte a 28 días en el análisis univariado (HR 0.995, IC95% 0.991-0.999, $p = 0.027$). Sin embargo, esta asociación no fue independiente en el análisis multivariado. Los factores asociados con mortalidad a 28 días se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Factores asociados con mortalidad a 28 días.

Variable	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	Valor p	HR (IC 95%)	Valor p
Mujer	0.75 (0.62-0.91)	0.003	-	
IMC (por cada kg/m^2)	0.98 (0.96-0.99)	0.023	-	
TFGe basal (por cada $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	0.99 (0.99-0.99)	<0.001	-	
Índice de Charlson (por cada punto)	1.04 (1.01-1.01)	0.016	-	
NRS 2002	1.39 (1.29-1.49)	<0.001	1.18 (1.09-1.28)	<0.001
Antecedente de EVC	2.16 (1.33-3.50)	0.002	1.83 (1.12-3.00)	0.016
Infección por VIH	2.74 (1.87-4.02)	<0.001	-	
ECOG	1.38 (1.27-1.50)	<0.001	1.19 (1.09-1.30)	<0.001
Neoplasias hematológicas	2.09 (1.73-2.53)	<0.001	1.91 (1.51-2.44)	<0.001
Tumores sólidos metastásicos	1.27 (1.02-1.57)	0.003	1.58 (1.24-2.01)	<0.001
Quimioterapia en los últimos 30 días	1.50 (1.21-1.85)	<0.001	-	

Radioterapia en los últimos 30 días	2.26 (1.17-4.38)	0.015	-	
Respuesta total o parcial	0.69 (0.57-0.85)	<0.001	0.79 (0.64-0.97)	0.023
Diagnóstico de sepsis	2.66 (2.14-3.30)	<0.001	1.40 (1.09-1.79)	0.009
Ventilación mecánica	2.88 (2.23-3.70)	<0.001	2.53 (1.96-3.27)	<0.001
Albúmina (mg/dL)	0.69 (0.60-0.80)	<0.001	-	
Hemoglobina (g/dL)	0.94 (0.90-0.98)	0.002	-	
Linfocitos (x10 ³ /mL)	1.01 (1.00-1.01)	0.008	-	
Neutropenia al ingreso	1.60 (1.28-2.00)	<0.001	-	
Índice neutrófilo/linfocito	0.99 (0.99-1.01)	0.723	-	
Clasificación KDIGO	1.23 (1.13-1.34)	<0.001	1.11 (1.01-1.22)	0.035
Puntaje SOFA	1.16 (1.13-1.19)	<0.001	1.07 (1.03-1.11)	<0.001
Puntaje MEXSOFA	1.16 (1.13-1.19)	<0.001	-	
Delta SOFA en 24 horas	0.88 (0.85-0.91)	<0.001	-	
Delta índice neutrófilo/linfocito en 24 horas	0.99 (0.99-0.99)	0.027	-	

Abreviaturas: HR, hazard ratio; IC95%, intervalo de confianza al 95%; IMC, índice de masa corporal; kg/m², kilogramos por metro cuadrado; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; NRS 2002, nutrition risk screening 2002; EVC, enfermedad vascular cerebral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; ECOG eastern cooperative oncology group; mg/dL, miligramos por decilitro; KDIGO, kidney disease improving global outcomes; SOFA sequential organ failure assessment; MEXSOFA mexican sequential organ failure assessment.

Mortalidad a 180 días

El índice neutrófilo/linfocito no mostró una asociación significativa con mortalidad a 180 días (Tabla 4). Tampoco observamos diferencias cuando analizamos pacientes con neoplasias hematológicas y sólidas por separado, observando un HR de 1.001 (IC95% 0.996-1.006, p=0.753) en ambos casos.

En la figura 1 se ilustra el área bajo la curva del índice neutrófilo/linfocito para predecir mortalidad a 28 y a 180 días.

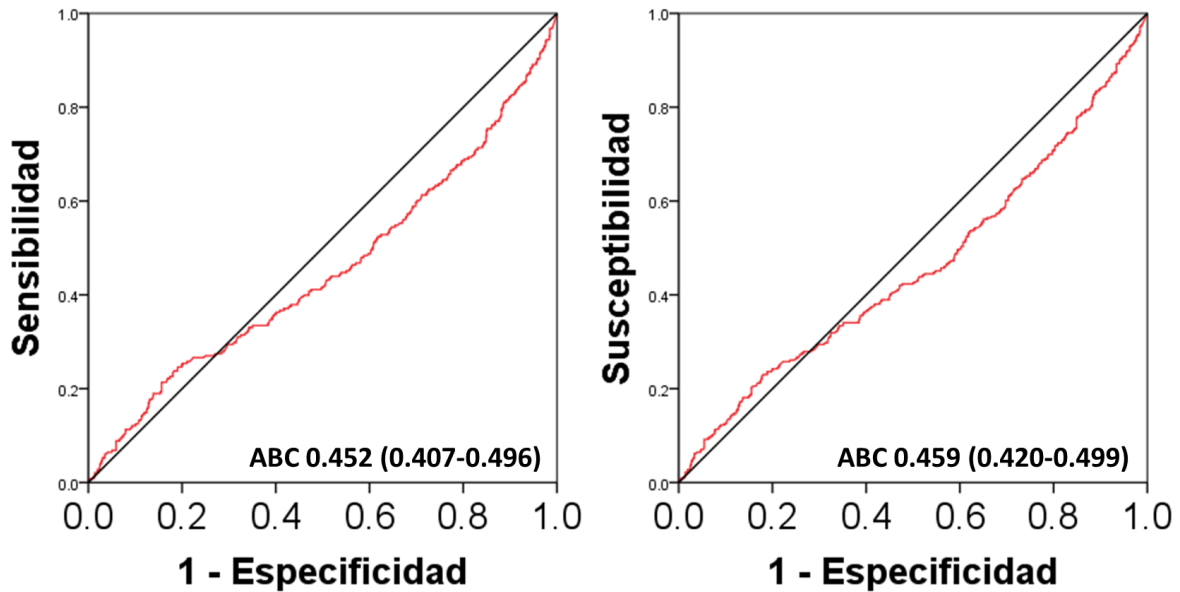
Adicionalmente, en la Figura 2 se muestra la mortalidad de los pacientes con neutropenia en comparación con aquellos que no presentaban neutropenia al momento de ingresar a UCI.

Tabla 4. Factores independientes asociados con mortalidad a 180 días.

Variable	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	Valor p	HR (IC 95%)	Valor p
Mujer	0.81 (0.68-0.95)	0.011	-	
IMC (por cada kg/m ²)	0.98 (0.97-0.99)	0.011	-	
TFGe basal (por cada ml/min/1.73m ²)	0.99 (0.99-0.99)	<0.001	-	
Índice de Charlson (por cada punto)	1.04 (1.01-1.07)	0.014	-	
NRS 2002	1.34 (1.26-1.43)	<0.001	1.10 (1.02-1.19)	0.020
Antecedente de EVC	2.26 (1.46-3.49)	<0.001	2.09 (1.34-3.26)	0.001
Infección por VIH	2.92 (2.08-4.12)	<0.001	-	
ECOG	1.33 (1.23-1.43)	<0.001	1.16 (1.07-1.26)	<0.001
Neoplasias hematológicas	2.13 (1.80-2.52)	<0.001	1.82 (1.48-2.24)	<0.001
Tumores sólidos metastásicos	1.24 (1.02-1.50)	0.028	1.54 (1.25-1.92)	<0.001
Quimioterapia en los últimos 30 días	1.57 (1.30-1.89)	<0.001	-	
Radioterapia en los últimos 30 días	2.71 (1.53-4.80)	0.001	2.38 (1.33-4.26)	0.004
Respuesta total o parcial	0.72 (0.60-0.86)	<0.001	0.76 (0.63-0.92)	0.003
Diagnóstico de sepsis	2.70 (2.24-3.26)	<0.001	1.48 (1.18-1.84)	0.001
Ventilación mecánica	2.35 (1.91-2.89)	<0.001	2.08 (1.68-2.56)	<0.001
Albúmina (mg/dL)	0.69 (0.61-0.79)	<0.001	0.85 (0.73-0.99)	0.033
Hemoglobina (g/dL)	0.93 (0.90-0.96)	<0.001	-	
Linfocitos (x10 ³ /mCL)	1.01 (1.00-1.01)	0.040	-	
Neutropenia	1.71 (1.41-2.07)	<0.001	-	
Índice neutrófilo/linfocito	0.99 (0.99-1.01)	0.514	-	
Clasificación KDIGO	1.21 (1.13-1.31)	<0.001	1.10 (1.01-1.20)	0.038
Puntaje SOFA	1.16 (1.13-1.18)	<0.001	1.08 (1.05-1.11)	<0.001
Puntaje MEXSOFA	1.16 (1.13-1.18)	<0.001	-	-

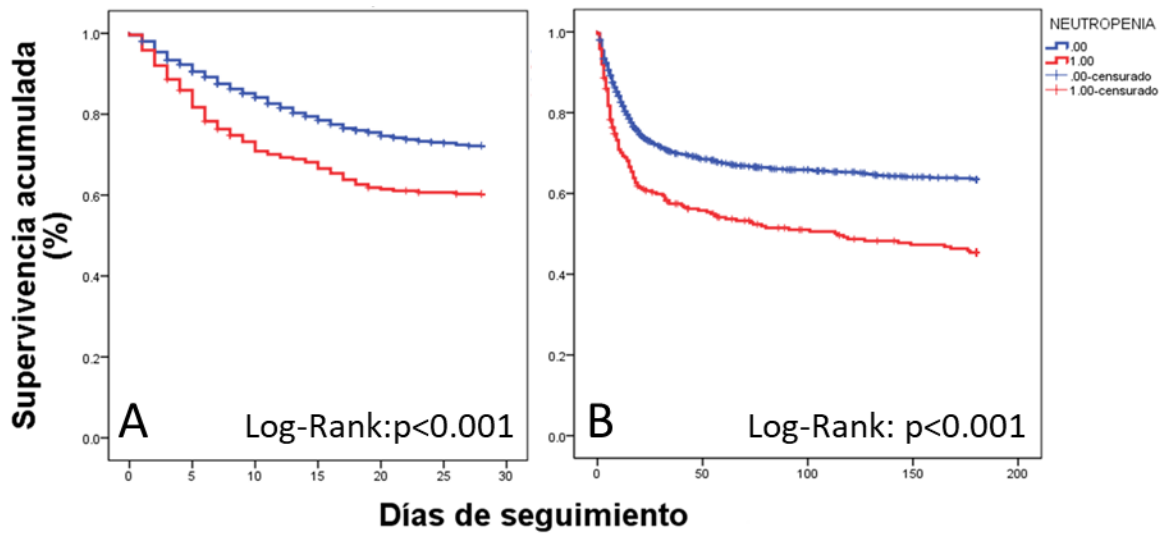
Abreviaturas: HR, hazard ratio; IC95%, intervalo de confianza al 95%; IMC, índice de masa corporal; kg/m², kilogramos por metro cuadrado; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; NRS 2002, nutrition risk screening 2002; EVC, enfermedad vascular cerebral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; ECOG eastern cooperative oncology group; mg/dL, miligramos por decilitro; KDIGO, kidney disease improving global outcomes; SOFA sequential organ failure assessment; MEXSOFA mexican sequential organ failure assessment.

Figura 1. Área bajo la curva del índice neutrófilo/linfocito para predecir mortalidad.



Abreviaturas: ABC, área bajo la curva.

Figura 2. Supervivencia en pacientes con neutropenia.



A. Sobrevida a 28 días de pacientes con y sin neutropenia. B. Sobrevida a 180 días de pacientes con y sin neutropenia. En azul se representan los sujetos sin neutropenia y en rojo los sujetos con neutropenia al ingreso.

VIII. DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del estudio fueron que el INL no se asoció a mortalidad en este subgrupo de pacientes, se corroboró que el estado nutricional y funcional previos, la necesidad de ventilación mecánica y lesión renal, escalas como SOFA son factores que se asocian de forma independiente con mortalidad a 30 y 180 días, hasta donde sabemos, éste es el estudio con mayor número de pacientes oncológicos en UCI, cuyo objetivo es evaluar el INL como factor predictor de mortalidad. La mortalidad observada fue similar a la reportada en otros estudios.⁹

A diferencia de los estudios previos, no logramos demostrar la asociación del INL con mortalidad en UCI, ni durante el seguimiento. Incluso, observamos que los pacientes que fallecieron tenían mayor prevalencia de neutropenia, infección por VIH, neoplasias hematológicas, tumores sólidos metastásicos y menor número de pacientes con respuesta al tratamiento oncológico. Estas condiciones se asocian con neutropenia y por lo tanto, un INL más bajo.¹⁷

Por otra parte, observamos una asociación significativa entre neutropenia y mortalidad, además notamos que el incremento en el INL en las primeras 24 horas, se asoció con menor riesgo de muerte a 28 días en el análisis univariado. Si bien, no fue un factor protector independiente, dada su asociación con otros factores pronósticos, este hallazgo sugiere que la recuperación de la cuenta de neutrófilos se asocia con un pronóstico favorable.

Los neutrófilos son parte integral de la respuesta inmune innata, producen citocinas asociadas a la progresión del tumor, suprimen la actividad de las células T citotóxicas y promueven la metástasis. La neutrofilia está asociada a linfopenia relativa, lo cual refleja disminución de la respuesta inmune adaptativa mediada por células,¹⁸ así pues, es un reflejo del balance entre inflamación activa y crónica e inmunidad adaptativa.¹ Para obtener un INL elevado se requiere de conteo alto de leucocitos y bajo de linfocitos, en este estudio mostramos que nuestra población de sujetos con cáncer tiene mayor neutropenia y mueren más, previamente se ha demostrado que la neutropenia y la neutropenia febril en sujetos con cáncer está asociada con mayor mortalidad, incremento de estancia hospitalaria y mayor costo.¹⁹

Previamente se ha descrito la capacidad predictiva del INL de respuesta a tratamiento en sujetos con tumores sólidos²⁰ y neoplasias hematológicas,^{21,22} es decir, se ha evaluado en un contexto ambulatorio de sujetos que no tienen una condición crítica. El primero en describir el comportamiento de los neutrófilos y linfocitos en sujetos con cáncer en UCI posquirúrgica fue Zahorec¹, demostró que, en sujetos críticamente enfermos con cáncer, sin neutropenia, en estado de choque séptico la cifra de leucocitos incrementó y la de linfocitos disminuyó desde el día cero de ingreso a UCI y describió también un incremento en la cifra de SOFA en el día post ingreso. El estudio con mayor cantidad de sujetos publicado hasta la fecha es el de Chen ZQ⁹ quien describió en 1317 sujetos con cáncer críticamente enfermos que el INL >17.6 se asoció de manera independiente a mortalidad a 28, 180 y 360 días; este estudio incluyó pacientes con metástasis, sepsis, necesidad de ventilación mecánica y vasopresor, sin embargo, la mediana de SOFA fue 5 puntos, a diferencia de nuestra población, con una mediana de 8 puntos.

Los estudios previamente citados no describieron variables oncológicas relevantes, como son neutropenia previa a la inclusión, estado funcional y nutricional previo, tratamiento oncológico previo ni la respuesta al mismo, los cuales son factores que pueden modificar el resultado de la biometría hemática.

Se han descrito variaciones entre el punto de corte del INL y su capacidad predictiva de muerte, por ejemplo, Templeton AJ²⁰, describió que el INL tiene mejor capacidad predictiva para tumores renales y mesotelioma; incluso se ha descrito menor conteo de neutrófilos en personas afrodescendientes y discretamente mayor conteo en personas México-americanas.²³

Las limitaciones de nuestro estudio corresponden a las derivadas de un análisis retrospectivo lo cual no nos permite establecer causalidad. Asimismo, la forma de obtención de los datos, pues se obtuvieron datos de registros electrónicos, pudiendo detectar un sesgo de información respecto al tratamiento citotóxico previo y el uso de FEC.

A diferencia de los estudios previos en pacientes oncológicos en UCI, incluimos variables relacionadas con el tratamiento oncológico.

IX. Conclusiones

En nuestra población de pacientes oncológicos críticamente enfermos no observamos asociación entre el INL con mortalidad a 28 días ni mortalidad a 180 días. Por otra parte, la neutropenia se asoció con mortalidad, aunque no fue un factor de riesgo independiente.

X. Bibliografía

1. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
2. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021; 11;11(1):464.
3. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2015; 19;19(1):13.
4. Wu X, Luo Q, Su Z, Li Y, Wang H, Liu Q, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in intensive care unit patients: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care III Database. *BMJ Open*. 2021; 11;11(11):e053548.
5. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2010; ;38(1):9-15.
6. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol*. 2013; 1;31(22):2810-8.
7. Panay S, Ruiz C, Abarca M, Nervi B, Salazar I, Caro P, et al. Mortality of Adult Patients With Cancer Admitted to an Intensive Care Unit in Chile: A Prospective Cohort Study. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-9.

8. Namendys-Silva SA, González-Herrera MO, Herrera-Gómez A. Mortality of patients with cancer admitted to intensive care unit. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013;30(2):214-5.
9. Chen ZQ, Yu XS, Mao LJ, Zheng R, Xue LL, Shu J, et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients with cancer: a propensity score matching study. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(1):139-147.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 1;45(Suppl 1):S17-S38.
11. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020; 38(6):982-1004.
12. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021; 4;385(19):1737-1749.
13. Cárdenas-Turanzas M, Ensor J, Wakefield C, Zhang K, Wallace SK, Price KJ, et al. Cross-validation of a Sequential Organ Failure Assessment score-based model to predict mortality in patients with cancer admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. 2012;27(6):673-80.
14. Namendys-Silva SA, Silva-Medina MA, Vásquez-Barahona GM, Baltazar-Torres JA, Rivero-Sigarroa E, Fonseca-Lazcano JA, et al. Application of a modified sequential organ failure assessment score to critically ill patients. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(2):186-93.
15. McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, Martindale RG. ACG Clinical Guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(3):315-34; quiz 335.
16. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011 15;173(6):676-82.

17. Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. 2014; 21;124(8):1251-8; quiz 1378.
18. Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Sci Rep*. 2019;23;9(1):19673.
19. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 15;106(10):2258-66.
20. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, 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; 29;106(6):dju124.
21. Mu S, Ai L, Fan F, Sun C, Hu Y. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in multiple myeloma: a dose-response meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;23;11:499-507.
22. Reddy JP, Hernandez M, Gunther JR, Dabaja BS, Martin GV, Jiang W, et al. Pre-treatment neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio are prognostic of progression in early stage classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;180(4):545-549.
23. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med*. 2007;3;146(7):486-92.

XI. APÉNDICE

No aplica.