



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



DR. EDUARDO LICEAGA



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**EVALUACIÓN DEL ÍNDICE PLAQUETAS/
LINFOCITOS PREQUIRÚRGICO COMO
BIOMARCADOR DE RIESGO EN PACIENTES
SOMETIDAS A CIRUGÍA DE CÁNCER DE
MAMA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. BRENDA BERENICE PÉREZ GONZÁLEZ

M. C. FABIÁN RAMOS VÁZQUEZ
TUTOR DE TESIS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2021



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

DR. EDUARDO LICEAGA

www.ngm.salud.gob.mx

LOGÍA

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
Ciudad de México 06726

T +52 (55) 2789 2000
E 3105





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.



ÍNDICE

1. RESÚMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. ANTECEDENTES.....	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
5. JUSTIFICACIÓN.....	10
6. HIPÓTESIS.....	10
7. OBJETIVOS.....	11
7.1 Objetivo general.....	11
7.2 Objetivos específicos.....	11
8. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
9. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	13
10. PROCEDIMIENTO.....	14
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
12. RESULTADOS.....	16
13. DISCUSIÓN.....	18
14. CONCLUSIONES.....	20
15. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	20
16. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	21
17. RECURSOS DISPONIBLES.....	21
18. RECURSOS NECESARIOS.....	21
19. REFERENCIAS.....	22





1. RESÚMEN

Título: Evaluación del índice plaquetas/ linfocitos prequirúrgico como biomarcador de riesgo en pacientes sometidas a cirugía de cáncer de mama.

Objetivo: Evaluar la asociación del índice plaquetas/ linfocitos (IPL) prequirúrgico con la frecuencia de recurrencia y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama.

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo (estudio de cohorte retrospectivo). Se incluyeron expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el servicio de Tumores mamarios del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, que cuenten con biometría hemática prequirúrgica, sin antecedentes de otro cáncer primario, complicaciones hemorrágicas, infección aguda o crónica, enfermedad autoinmune, anemia hemolítica, comprendidos en el periodo de tiempo del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2019 con seguimiento clínico mínimo de 12 meses. Se realizaron curvas ROC para determinar los puntos corte del índice plaquetas/ linfocitos (IPL) con mayor sensibilidad y especificidad para predecir mal pronóstico (muerte y recurrencia). La asociación del valor de IPL con recurrencia y supervivencia se realizó mediante técnica de Kaplan-Meier y se aplicó la prueba de log Rank para evaluar las curvas de supervivencia.

Resultados: De 185 expedientes de pacientes con cáncer de mama que cumplieron los criterios de inclusión, se observó que en el grupo con un índice plaquetas/ linfocitos (IPL) menor a 101.65, 3 pacientes no presentaron recurrencia del cáncer de mama y 0 pacientes tuvieron recurrencia; mientras que en el grupo con un IPL mayor a 101.65, no presentaron recurrencia 144 pacientes y 38 pacientes tuvieron recurrencia del cáncer de mama.

Conclusión: Se obtuvo un valor de p 0.375, se determina que no existe asociación estadísticamente significativa entre el punto de corte y la recurrencia de cáncer. Por lo que se debe recalcular a través de curvas ROC un nuevo punto de





corte con mayor sensibilidad y especificidad, y conocer si existe una asociación con este nuevo punto de corte.

Palabras clave: cáncer de mama, supervivencia global, recurrencia, índice neutrófilos/linfocitos, índice plaquetas/linfocitos, conteo plaquetario.





2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea, se han tratado de identificar marcadores de pronóstico. La inflamación desempeña un papel importante en la progresión tumoral y en la metástasis ya que podría promover la carcinogénesis, alteración en la diferenciación y crecimiento del tumor primario. El índice de plaquetas/linfocitos (IPL) preoperatorio se correlaciona con el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

3. ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la causa de cáncer más frecuente y una de las principales causas de morbilidad en mujeres a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud se ha reportado que la supervivencia global del cáncer de mama varía entre el 10-40% a 5 años al diagnosticarse en estadios avanzados, mientras que para cáncer temprano supera el 80% (1).

En Latinoamérica cada año se diagnostican 115, 000 nuevos casos de cáncer de mama y 37, 000 personas mueren por esta enfermedad. Casi el 80% de las pacientes inician tratamiento aproximadamente a los 3 meses de su diagnóstico. En países como México y Brasil el diagnóstico en estadios tempranos es del 10% y 20% respectivamente; mientras en Estados Unidos es del 60%, lo cual impacta directamente en la supervivencia global y libre de esta patología (1).

La supervivencia global a 5 años en países desarrollados es alrededor del 90% a 97%; diversos factores influyen en la probabilidad de supervivencia, tales como el tamaño tumoral (masas con tamaño promedio de 11 mm, tienen una tasa de supervivencia del 98% a 5 años), la edad (mujeres menores de 50 años, superan el riesgo de mortalidad), el compromiso de nódulos linfáticos regionales con invasión maligna (la tasa de mortalidad aumenta un 25% con 3 ganglios positivos y un 30% cuando son 5 o más ganglios con invasión maligna(1)).





Se sabe que la detección temprana del cáncer, mejorará el éxito del tratamiento del paciente y con ello la supervivencia global (2). Sin embargo, la detección temprana es difícil, basándose en los biomarcadores sanguíneos. Se ha registrado un aumento de los parámetros inflamatorios en hemogramas completos en pacientes con cáncer de mama en comparación con controles sanos (4). Por lo que nuevas líneas de investigación han llevado a contemplar a las plaquetas, debido a la evidencia de su importancia en el desarrollo y progresión del cáncer; ya que participan en la angiogénesis, proliferación celular, invasividad y metástasis.

Por un lado, el sistema inmunológico detecta y se dirige a agentes no propios (incluidos células mutadas) mediante la activación del sistema inmunológico innato en el intento por proteger al organismo. Por otro lado, las células inmunes involucradas en el sistema inmunológico innato son uno de los principales fuentes de factores de crecimiento angiogénicos, epiteliales y estromales, que contribuyen a la formación y progresión neoplásica.

Sobre la base de esta relación entre la inflamación sistémica y la progresión del cáncer, se han empleado varios índices basados en la inflamación como sustitutos disponibles y económicos de la inflamación sistémica. Las puntuaciones principales incluyen al índice de neutrófilos/ linfocitos (INL), índice de plaquetas/ linfocitos (IPL) e índice de inflamación inmunitaria sistémica (IIS), han demostrado tener valor pronóstico y predictivo en muchos tipos de cánceres sólidos invasivos, tales como cánceres colorrectal, gástrico, hepatocelular, pulmonar y ovárico (5).

Las plaquetas secretan factor de crecimiento quimiotáctico plaquetario (factor plaquetario 4), factor de crecimiento transformante beta y factor de crecimiento endotelial vascular para estimular la diferenciación y la proliferación tumoral (6,7). La linfocitopenia indica inmunidad antitumoral comprometida que proporciona un entorno favorable para el crecimiento celular (8). En el proceso de tumorigénesis y desarrollo, el equilibrio entre la inmunidad antitumoral y la inflamación se rompe.





Los linfocitos disminuyen y las plaquetas aumentan, lo que resulta en un aumento del IPL (9).

En el estudio de Zheng *et al.* , se demostró que la puntuación FAR-IPL preoperatorio era un factor pronóstico más independiente para el cáncer de mama. Los pacientes con una puntuación FAR-IPL más alta tenían más probabilidades de tener un mal pronóstico.

Los tumores pueden usar plaquetas para estimular la angiogénesis e inducir la proliferación y metástasis de células cancerosas. El endotelio vascular del tumor puede ser discontinuo, proporcionando condiciones protrombóticas a través de la expresión de proteínas trombóticas, tales como colágeno, factor de von Willebrand, podoplanina e integrinas (10). Estos factores, combinados con el bajo flujo sanguíneo, crean un tumor trombofílico; iniciando la adhesión y activación plaquetaria, seguidas de la secreción del contenido de los gránulos plaquetarios dentro del tumor, los cuales contienen factores de crecimiento (quimiocinas, citocinas y metaloproteinasas). Estas moléculas estimulan el crecimiento y la progresión del tumor.

De tal forma, las plaquetas juegan un papel importante en la regulación de la angiogénesis tumoral, como también en la estabilización e integridad tumoral. Además de aumentar la resistencia a la apoptosis mitocondrial en las células cancerosas; así como pueden adherirse a las células tumorales circulantes a través de receptores de adhesión, dando como resultado la formación de células tumorales-plaquetas agregantes. Aprovechando este mecanismo, las células tumorales circulantes pueden protegerse a sí mismas de la vigilancia inmunológica y apoyar la adhesión al endotelio de posibles metástasis.

En lo que respecta al conteo plaquetario, se ha encontrado en pacientes niveles elevados de G-CSF, GM-CSF e IL-6; resultando en aumento en la producción plaquetaria y trombocitosis paraneoplásica.





La detección precoz del cáncer permite una mejora en la supervivencia global de los pacientes. Durante los últimos años, las plaquetas están emergiendo como una fuente de biomarcadores para la detección del cáncer. El recuento y el volumen plaquetario poseen un mayor valor pronóstico, su importancia radica como biomarcadores de cáncer en estadio temprano.

El volumen plaquetario (rango normal: 9,4-12,3 fl) está determinado genéticamente, éste se mantiene estable en personas sanas. Cambios en el volumen plaquetario medio (MPV) se han demostrado en enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Crohn y cáncer. Se ha demostrado que el MPV está elevado en pacientes con cáncer de pulmón y cabeza de páncreas; siendo reflejo de condiciones proinflamatorias y/o protrombóticas al ser más reactivas, en comparación con plaquetas de menor tamaño; debiéndose a un aumento en el número de integrinas $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ y la glicoproteína (GP) $\text{Ib}\alpha$ en plaquetas más grandes (2). Existen varios estudios, que revelan que el MPV alto es un predictor de mal pronóstico en varios tipos de cáncer, hasta el momento su uso como marcador para distinguir a los pacientes con cáncer en estadio temprano de individuos sanos no ha sido comprobado.

Además de su papel crucial en la coagulación y el mantenimiento de la hemostasia después de una lesión mecánica de la vasculatura, las plaquetas contienen una gran cantidad de moléculas bioactivas en sus gránulos que expresan diferentes receptores en su superficie que contribuyen a la inflamación, progresión del cáncer y metástasis. Cuando las células tumorales se desprenden del tumor primario y acceden a la sangre, las plaquetas son las primeras células huésped que encuentran.

Las células tumorales que ingresan a la circulación sanguínea deben enfrentar la vigilancia inmunitaria. Las plaquetas protegen las células tumorales circulantes (CTC) al encerrar las células tumorales en un trombo, protegiéndolas de la citólisis por células NK. Para una adherencia estable, las células tumorales liberan





mediadores solubles, tales como ADP, tromboxano A2 (TXA2) o HMGB1, que se liga con el receptor 4 tipo toll (TLR4) para inducir la activación plaquetaria local.

Algunas células tumorales expresan factor tisular (TF) en su membrana celular, la cual activa la cascada de la coagulación, generando finalmente trombina que a su vez induce la activación plaquetaria. La trombina favorece la proliferación de células tumorales y el crecimiento tumoral; además posee efectos sobre el endotelio celular que coadyuvan en la angiogénesis, mediante la potenciación de la actividad mitógena de VEGF en células endoteliales, inhibe la apoptosis e induce la proliferación y diferenciación del progenitor celular vascular.

Los mantos heterogéneos de plaquetas, protegen a las células tumorales de las altas fuerzas de cizallamiento en la circulación sanguínea y del ataque de leucocitos. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual las plaquetas protegen a las células tumorales de la inmunovigilancia es ambiguo. Salih *et al.* revelaron que el manto de las plaquetas y células tumorales exhiben un fenotipo activo, secretando factores derivados de plaquetas como interferón- γ (IFN- γ) o factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1) (11).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública en nuestro país y a nivel mundial, por lo que se han realizado diversos estudios para identificar factores predictivos y pronósticos que puedan ser utilizados en la práctica clínica con una aproximación más individualizada.

Dado que la inflamación juega un papel relevante en la fisiopatología del cáncer, se han propuesto diferentes índices relacionados con la inflamación como marcadores de pronóstico en pacientes con cáncer. La evidencia científica muestra que el INL, el CP y el IPL, evaluados en el periodo pre y postquirúrgico pueden ser marcadores pronósticos, y de esta forma, asociarse con la recurrencia





y supervivencia al cáncer, sin embargo el papel de estos biomarcadores todavía se encuentra en proceso de estudio.

5. JUSTIFICACIÓN

De forma se han tratado de identificar biomarcadores específicos capaces de cuantificar la inflamación sistémica para realizar la estratificación de riesgo e identificar pacientes con cáncer susceptibles de recibir tratamiento más individualizado, sin embargo estos no siempre son accesibles económicamente o de fácil medición, por lo que los investigadores se dan a la tarea de proponer y validar biomarcadores de bajo costo, fáciles de realizar y que sean capaces de detectarse mediante un análisis de rutina de laboratorio, de modo que se correlacionen con el pronóstico de los pacientes. De tal forma, determinar la asociación del IPL con el pronóstico (recurrencia y supervivencia global) puede proporcionar información sobre el valor pronóstico de estos marcadores, además de ofrecer información sobre posibles blancos terapéuticos (terapia anti-inflamatoria) que pudieran en un futuro mejorar el pronóstico en el periodo perioperatorio de pacientes con cáncer de mama.

El primer paso sería crear una línea de investigación con un estudio retrospectivo, ya que es de bajo costo, con la finalidad de sentar las bases para posteriormente realizar un estudio prospectivo, garantizando el control de algunas variables y aumentar el número de estas.

6. HIPÓTESIS

Un valor mayor a 112 para el IPL se asocia estadísticamente con una mayor frecuencia de recurrencia y menor supervivencia global en pacientes con CM.





7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

- Evaluar la asociación del IPL prequirúrgico con la recurrencia y supervivencia global en pacientes con CM.

7.2 Objetivos específicos

- Conocer el IPL prequirúrgicos en pacientes con cáncer de mama.
- Conocer la frecuencia de recurrencia y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama.
- Determinar si los valores de IPL prequirúrgicos se asocian con la recurrencia y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo (Estudio retrospectivo de Cohorte), llevado a cabo en el servicio de Anestesiología en la Unidad 111 Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. La población de estudio se conformó por pacientes con cáncer de mama tratadas quirúrgicamente por el servicio de Tumores Mamarios en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2019. Realizándose un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Azab *et al.* (10) reportaron un Hazard Ratio de mortalidad de 3.6 al comparar el primer cuartil con el cuarto cuartil del IPL prequirúrgico en pacientes con cáncer de mama. Se efectuó cálculo de tamaño de muestra online (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health,





Versión 3. www.OpenEpi.com, actualizado 2015/05/04, accedido 2020/01/11), con los siguientes datos: nivel de significación 95%, potencia 80%, Hazard Ratio 3.6, obteniéndose una $n = 248$. Considerando las posibles pérdidas de seguimiento del 25%, la n total queda de 185 pacientes (expedientes).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de CM.
- Cualquier edad.
- Cualquier histología de CM.
- Expedientes de pacientes atendidas en el servicio de Tumores Mamaros de la Unidad 111 Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Biometría hemática prequirúrgica en expediente clínico.
- Sin antecedentes de otro cáncer primario, complicaciones hemorrágicas, infección aguda o crónica, enfermedad autoinmune, anemia hemolítica, transfusión sanguínea en los 3 meses previos a la fecha de la cirugía o tratamiento con esteroides.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes que no tuvieron seguimiento clínico mínimo de 12 meses y en el expediente clínico para evaluar la recurrencia y supervivencia global.

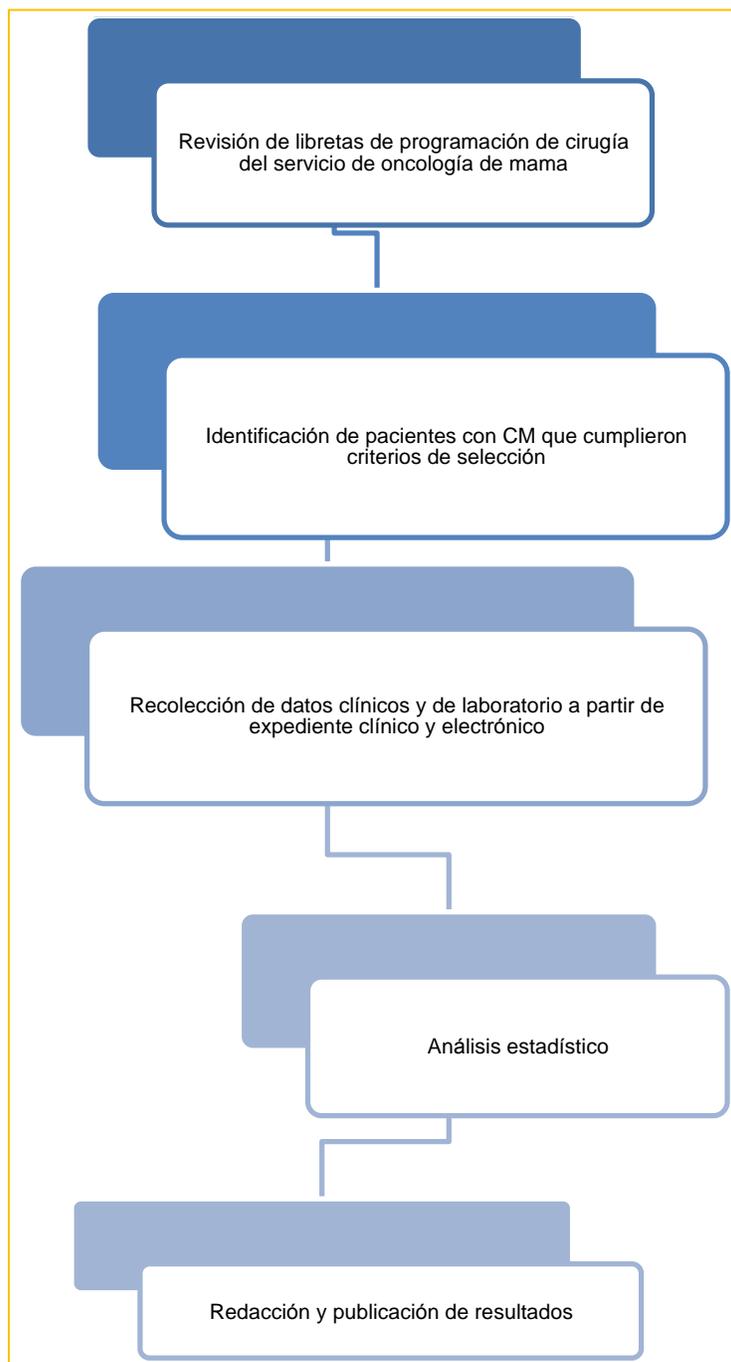


9. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Unidad operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de cancer de mama	Cuantitativa continua	Años
Etapa patológica	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional, o en sitios distantes, con reporte histopatológico definitivo, de acuerdo al American Joint Committee on Cancer	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes, con reporte histopatológico de acuerdo al American Joint Committee on Cancer	Ordinal	0= 1 IA =2 IB =3 IIA =4 IIB =5 IIIA =6 IIIB =7 IIIC=8 IV =9
Tiempo de seguimiento	Tiempo de control de la salud de un paciente durante	Tiempo de control de la salud de un paciente durante el tiempo después de tratamiento para cancer de mama	Cuantitativa discreta	Meses
IPL prequirúrgico	Valor absoluto de plaquetas dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica antes de la cirugía	Valor absoluto de plaquetas dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica antes de la cirugía para el tratamiento de cancer de mama	Cuantitativa continua	IPL
Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Cualitativa dicotómica	Vivo =1 Muerto =0
Supervivencia global	Porcentaje de pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independientemente de la causa de la muerte	Porcentaje de pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independiente de la causa de muerte	Cuantitativa continua	Porcentaje
Periodo libre de enfermedad	Tiempo transcurrido desde la desaparición de evidencia clínica, radiológica y analítica de enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o fallecimiento del paciente por otra causa	Tiempo transcurrido desde la desaparición de evidencia clínica, radiológica y analítica de enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o fallecimiento del paciente por otra causa	Cuantitativa discreta	Meses
Recurrencia	Reaparición de una enfermedad en el mismo paciente. Tumor maligno que ha regresado después de un periodo de tiempo en el que no era posible detectarlo, al mismo sitio anatómico o sitio distante	Reaparición de una enfermedad en un mismo paciente. Tumor maligno de la mama que ha regresado después de un periodo de tiempo en el que no era posible detectarlo, al mismo sitio anatómico o sitio distante.	Cualitativa dicotómica	Si = 1 No= 0



10. PROCEDIMIENTO





11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con tablas y gráficos de frecuencias para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Previo al análisis inferencial se realizó prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov a las variables cuantitativas.

Se determinó el punto de corte mediante análisis de curvas ROC con mayor sensibilidad y especificidad del IPL, para predecir mal pronóstico (muerte y recurrencia).

La recurrencia y supervivencia se determinaron a partir de los 12 meses de seguimiento. La asociación de tiempo a la recurrencia y a la muerte con el IPL se realizó mediante la técnica de Kaplan-Meier. Las pacientes fueron clasificadas en dos grupos (grupo con valor menor al punto de corte y grupo con valor mayor o igual al punto de corte), acorde al punto de corte establecido para el IPL con mayor sensibilidad y especificidad, con lo cual se realizó un análisis estratificado con prueba de log Rank para evaluar diferencias entre las curvas de recurrencia y supervivencia.

Se aplicó la prueba U de Mann Whitney para evaluar diferencias en la mediana de las variables cuantitativas en función del estado de vida y recurrencia al final del seguimiento. Usándose prueba de χ^2 de Pearson para evaluar diferencias en la frecuencia de las variables cualitativas en función del estado de vida y recurrencia al final del seguimiento.

Realizándose análisis de regresión de Cox de aquellas variables que mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariado con el estado de vida y recurrencia al final del seguimiento. Se usó Software Microsoft Excel 2011 para Mac, Versión 14.4.6 para elaboración de base de datos y StataSE 13 para Mac para el análisis de datos.





12. RESULTADOS

De 185 expedientes revisados de pacientes atendidas en el periodo de entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2019 que cumplieron los criterios de inclusión, siendo estos: 1) expedientes de pacientes con diagnóstico de CM, 2) pacientes de cualquier edad, 3) cualquier histología de CM, 4) expedientes de pacientes atendidas en el servicio de Tumores Mamaros de la Unidad 111 Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, 5) biometría hemática prequirúrgica en expediente clínico y 6) sin antecedentes de otro cáncer primario, complicaciones hemorrágicas, infección aguda o crónica, enfermedad autoinmune, anemia hemolítica, transfusión sanguínea en los 3 meses previos a la fecha de la cirugía o tratamiento con esteroides.

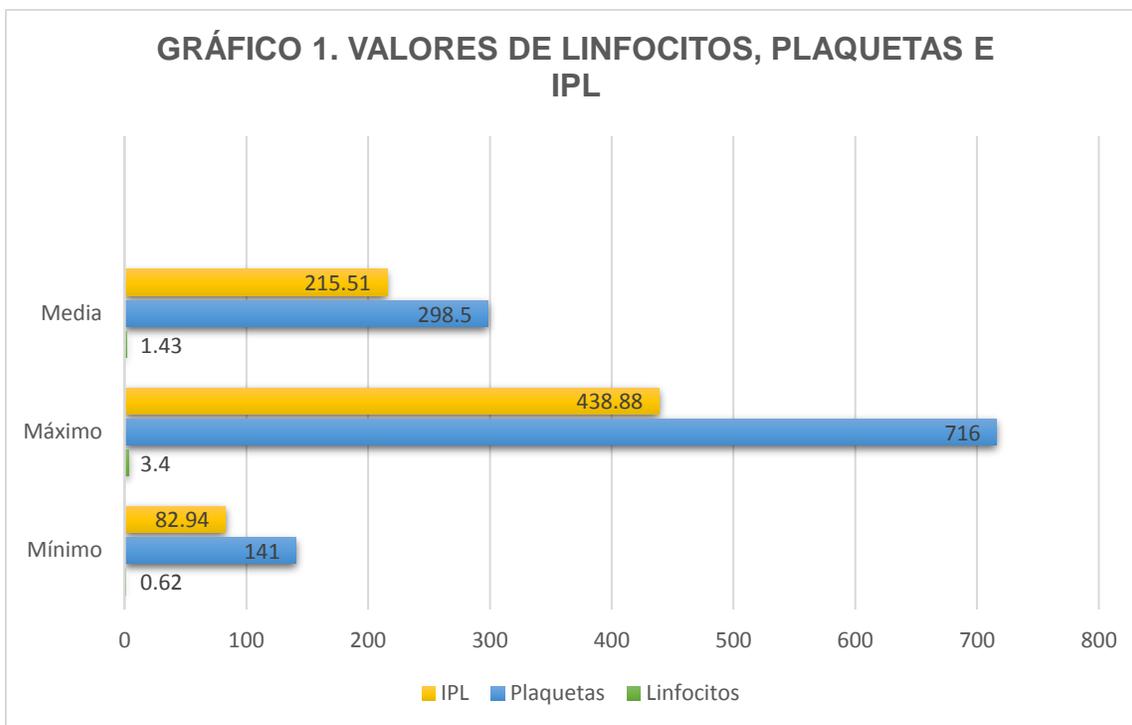
La Tabla 1 muestra las edad, linfocitos, plaquetas e índice plaquetas/ linfocitos de las 185 pacientes (expedientes) revisados; se calculó la media, desviación estándar valor máximo y mínimo de cada variable. Acorde al análisis de datos el IPL máximo fue 438.88889 y mínimo 82.94118; mientras que la media fue un valor de 215.5108.

TABLA 1. MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR, VALORES MÍNIMOS Y MÁXIMOS DE LAS VARIABLES

VARIABLE	OBS.	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
Edad	185	52.1027	11.72721	25	89
Linfocitos	185	1.433081	0.3688698	0.62	3.4
Plaquetas	185	298.5027	81.97376	141	716
IPL	185	215.5108	59.05502	82.94118	438.88889

OBS.: expedientes observados.





Se dividieron a las 185 pacientes (expedientes) en dos grupos: Grupo 1 con un IPL menor o igual a 101.65 y Grupo 2 con un IPL mayor a 101.65, se determinó acorde al punto de corte de IPL la recurrencia al cáncer de mama; se encontró en el Grupo 1 que tres pacientes no presentaron recurrencia y ninguna paciente presentó recurrencia al cáncer de mama; mientras que en el Grupo 2 treinta y ocho pacientes tuvieron recurrencia al cáncer de mama y ciento cuarenta y siete paciente no la presentaron.

TABLA 2. RELACIÓN ENTRE EL IPL Y RECURRENCIA DEL CÁNCER DE MAMA

IPL	NO RECURRENCIA	RECURRENCIA	TOTAL
GRUPO 1	3	0	3
GRUPO 2	144	38	182
TOTAL	147	38	185



Usando la prueba exacta de Fisher, se obtuvo un valor de $p= 0.375$, con lo que se concluye que no existe asociación estadísticamente significativa con el punto de corte y la recurrencia de cáncer de mama.

Pearson $\chi^2(1) = 0.7883$

$p = 0.375$

Fisher's exact = 1.000

1-sided Fisher's exact = 0.500

13. DISCUSIÓN

Como se ha mencionado, este estudio se centra en conocer si existe asociación entre el valor de IPL prequirúrgico con la frecuencia de recurrencia y supervivencia global de cáncer de mama.

Es conocido que la inflamación tiene un papel en el desarrollo y progresión de diferentes cánceres. Los tumores surgen de sitios de irritación crónica e infección; tanto la inflamación como las células inflamatorias juegan un papel importante en el crecimiento y progresión de algunos tumores.

La respuesta inflamatoria sistémica puede ser evaluada mediante marcadores hematológicos y bioquímicos, tales como hipoalbuminemia, niveles elevados de PCR, recuentos elevados de leucocitos, neutrófilos y plaquetas. Como parte de la respuesta inflamatoria sistémica, las plaquetas promueven la angiogénesis y metastásis tumorales; si no también protegen a las células tumorales de la respuesta inmune antitumoral. Por otra parte, los linfocitos infiltrantes en tumores podrían prevenir el crecimiento y la diseminación tumoral por la respuesta inmune antitumoral; asociándose con una mayor supervivencia en pacientes con cáncer de mama.





Acorde a lo mencionado, se han propuesto puntuaciones de inflamación que relacionan estos marcadores hematológicos con el pronóstico del cáncer, tratándose de uno de ellos el índice plaquetas/ linfocitos (IPL). Su elevación es correlacionada al aumento de plaquetas y/o disminución de linfocitos, sugiriendo progresión tumoral y disminución de la supervivencia al cáncer (12).

El estudio de Azab *et. al* demostró que el IPL es un predictor significativo de mortalidad, sin embargo, encontraron que el IPL no es mejor que el recuento absoluto de linfocitos para predecir la mortalidad a 5 años en pacientes con cáncer de mama (13).

Asher *et. al.* (14) demostraron que un IPL elevado, era un predictor de mala supervivencia entre pacientes con cáncer de ovario. Ellos no evaluaron el valor predictivo IPL en diferentes subconjuntos del recuento de linfocitos. Blas reportó un punto de corte de IPL 101.6522 ($p = 0.042$), encontrando que un valor mayor a este se asocia con mayor frecuencia de recurrencia de cáncer de mama, dicho valor es similar al punto de corte de IPL 120.19 reportado por Azab *et. al.*

Acorde al punto de corte de referencia de Blas, se dividió a la muestra en dos grupos donde se observó que 147 de las 185 pacientes, no presentaron recurrencia del cáncer de mama, teniendo valores de IPL menores de 101.6522.

El presente estudio fue observacional, longitudinal y retrospectivo con un número limitado de pacientes (expedientes). Tanto los estudios de Azab y Asher *et al.* utilizaron diferentes poblaciones de cáncer y diferentes valores de corte de IPL, lo que dificulta la comparación de sus resultados con los de este estudio. Agregado al tamaño de muestra limitado, siendo menor a comparación de la población en la que se llevaron a cabo los estudios anteriores. Lo que sugiere debe realizarse otro estudio con un tamaño de muestra mayor para obtener un nuevo punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para determinar si existe asociación entre este nuevo valor y la recurrencia al cáncer de mama.





14. CONCLUSIONES

Se concluye que un valor de IPL mayor a 101.65 ($p= 0.042$) se correlaciona a la recurrencia del cancer de mama; sin embargo no se encontró asociación estadísticamente significative entre el punto de corte del presente estudio ($p= 0.375$) y la recurrencia del cáncer de mama; por lo cual se debe recalcular un punto de corte con una muestra de mayor tamaño a través de curvas ROC para obtener un nuevo valor con mayor sensibilidad y especificidad, para demostrar si existe una asociación entre este punto de corte y la recurrencia del cáncer.

15. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

1. El investigador garantiza que este estudio se apega a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud.
2. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto es considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevarán a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - A. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - B. El protocolo fue sometido a evaluación el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación Retrospectivos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga.





- C. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requirió carta de consentimiento informado.
 - D. El protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - E. Este protocolo guarda la confidencialidad de las personas.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

16. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Encontrar biomarcadores de bajo costo y fácilmente accesibles para realizar la estratificación de riesgo e identificar pacientes con cáncer susceptibles de recibir tratamiento más individualizado

17. RECURSOS DISPONIBLES

Se contó con personal capacitado para la recolección y análisis de datos obtenidos de expedientes clínicos. Así como con las licencias de los softwares para la creación de base de datos y el análisis estadístico.

18. RECURSOS NECESARIOS

Expedientes clínicos. No se solicitaron otros recursos.





19. REFERENCIAS

1. Ramírez M., Higuera C. Supervivencia global de pacientes con cáncer de mama manejadas en la unidad de mastología de un centro de alta complejidad en Colombia. Un seguimiento a 5 años. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2019; 32 (2): 48-55.
2. Sabrkhany S., Kuijpers M. Platelets as messengers of early-stage cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2021; 40: 563–573.
3. Okuturlar Y., Gunaldi M. Utility of Peripheral Blood Parameters in Predicting Breast Cancer Risk. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16 (6): 2409-2412.
4. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018; 11:125.
5. Rimini M., Casadai-Gardini A. Could Inflammatory Indices and Metabolic Syndrome Predict the Risk of Cancer Development? Analysis from the Bagnacavallo Population Study. *J. Clin. Med*. 2020; 9 (1177): 2-12.
6. S. Sabrkhany, A.W. Griffioen, E.M.G. Oude, The role of blood platelets in tumor angiogenesis, *BBA*. 2011; 1815 (2): 189–196.
7. S. Jain, J. Harris, J. Ware, Platelets: linking hemostasis and cancer, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2010; 30 (12): 2362–2367.
8. J. Kitayama, K. Yasuda, K. Kawai, et al., Circulating lymphocyte number has a positive association with tumor response in neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer, *Radiat. Oncol*. 2010; 5 (47).
9. Zheng Y., Wu C. Prognostic value of combined preoperative fibrinogen-albumin ratio and platelet-lymphocyte ratio score in patients with breast cancer: A prognostic nomogram study. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 506: 110-121.
10. Semple J., Italiano J. Platelets and the immune continuum. *Nature*. 2011; 11: 264-274.





11. Kopp H-G, Placke T, Salih HR. Platelet-derived transforming growth factor beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res.* 2009; 69:7775–83.
12. Gay L., Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11 123-134.
13. Azab B, Shah N, Rabdel J, *et al.* Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long term-mortality in breast cancer patients. *Med Oncol.* 2013; 30 (432): 1-13.
14. Asher V, Lee J, Innamaa A, *et al.* Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011; 13:499–503.

