

Validación del índice neutrófilo/linfocito predictivo de gravedad en el paciente oncológico quirúrgico

Validation of neutrophil/lymphocyte index predictive of severity in the surgical cancer patient

Zaily Fuentes Díaz^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6334-9400>

Orlando Rodríguez Salazar² <https://orcid.org/0000-0002-2323-5131>

Cassandra Chamizo Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5470-0956>

Tania Puerto Pérez³ <https://orcid.org/0000-0003-2873-8413>

¹Hospital Oncológico “Marie Curie”. Camagüey, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenech”. Camagüey, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

* Autor para la correspondencia. zaily.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La inflamación desempeña un papel protagonista en la fisiopatología del cáncer.

Objetivo: Validar el índice neutrófilo/linfocito predictivo de gravedad en el paciente electivo oncológico quirúrgico.

Métodos: Se realizó un estudio cuasiexperimental para un solo grupo en los pacientes quirúrgicos con el diagnóstico de enfermedad oncológica, intervenidos electivo por las diferentes especialidades quirúrgicas en el Hospital Oncológico Marie Curie en el período de enero a diciembre de 2019.

Resultados: La curva *Receiver Operating Characteristic* se mostró asociada al modelo de regresión logística como estima el umbral de 0,23 por encima del cual se declarará la probabilidad de gravedad. En la validación entre los pacientes hay 23 que sí tuvieron riesgo de gravedad. Estos son los falsos positivos sobre los cuales se optimizó el preoperatorio.

Conclusiones: El índice neutrófilo/linfocito mostró utilidad en predecir la gravedad en el paciente oncológico quirúrgico, y permitió individualizar el tratamiento prequirúrgico para que este tuviera mayor éxito.

Palabras clave: índice neutrófilo/linfocito; cáncer; predicción.

ABSTRACT

Introduction: Inflammation plays a leading role in the pathophysiology of cancer.

Objective: To validate the predictive severity neutrophil/lymphocyte index in the elective surgical oncology patient.

Methods: A quasi-experimental study was carried out for a single group in surgical patients diagnosed with oncological disease, electively operated by the different surgical specialties at Marie Curie Cancer Hospital from January to December 2019.

Results: The Receiver Operating Characteristic curve was associated with the logistic regression model as it estimates the threshold of 0.23 above which the probability of severity will be declared. In the validation among the patients, there are 23 who did have a serious risk. These are the false positives on which the preoperative period was optimized.

Conclusions: The neutrophil/lymphocyte index showed utility in predicting severity in the surgical oncology patient, and made it possible to individualize the pre-surgical treatment so that it would be more successful.

Keywords: neutrophil/lymphocyte index; cancer; prediction.

Recibido: 04/06/2019

Aprobado: 18/10/2019

Introducción

La inflamación desempeña un papel protagonista en la fisiopatología del cáncer. La determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica es un método barato y sencillo, de disponibilidad generalizada que evalúa la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos, el índice neutrófilo/linfocito (INL) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias también conocido como índice de Zahorec⁽¹⁾ en condiciones fisiológicas, el factor de estrés de neutrófilos/ linfocitos es inferior a 5 como

normal. Los valores de neutrófilos son inferiores 75 % y los recuentos relativos de los linfocitos son superiores a 15 %, por lo tanto, la relación de neutrófilo a linfocitos es 75:15=5.

El conocimiento de la respuesta fisiológica a la agresión producida por el trauma quirúrgico brinda la capacidad de tratamiento efectivo en caso de complicaciones. La intervención quirúrgica provoca cambios endocrinos, metabólicos, autonómicos, inmunológicos y hematológicos. Los impulsos nerviosos aferentes somáticos y autonómicos generados en el sitio de la lesión activan la respuesta endocrina, mientras que comienza a desarrollarse, la respuesta inflamatoria e inmunitaria, mediada por hormonas y citocinas, productos de secreción de leucocitos activados, fibroblastos y células endoteliales.⁽²⁾

Son numerosas las enfermedades asociadas con el desbalance entre oxidantes y antioxidantes, por lo que el paciente quirúrgico desde el preoperatorio con los antecedentes patológicos personales se encuentra involucrado con los radicales libres, se confirma entonces que la fisiología de las numerosas enfermedades y la complejidad del trauma quirúrgico son factores esenciales en los cambios perioperatorios hematológicos, por lo que los medicamentos administrados en el acto anestésico quirúrgico interactúan con el eje inmune y endocrino.⁽³⁾

Es actual la publicación que describe la influencia de los anestésicos empleados durante el perioperatorio y la respuesta típica hormonal generada por la intervención quirúrgica y el paciente. Con modulación de respuesta adrenal por la distribución de los leucocitos y sus funciones inmunitarias. Los anestésicos modifican la función inmunitaria con la reducción de la respuesta al estrés y ejercen un efecto directo sobre las células inmunológicas.⁽⁴⁾

¿Es posible la predicción de la gravedad con el índice neutrófilo/linfocito en los pacientes oncológicos quirúrgicos? Problema por el que surge la siguiente investigación fundamentado en la repercusión negativa del cáncer que empeora la inmunocompetencia aumentando la morbilidad. La predicción permite optimizar desde el preoperatorio las estrategias de tratamiento para modular el estrés quirúrgico en los pacientes identificados de riesgo. Por tal motivo el objetivo de esta investigación fue validar el índice neutrófilo/linfocito predictivo de gravedad en el paciente electivo oncológico quirúrgico.

Métodos

Se realizó un estudio cuasiexperimental para un solo grupo en los pacientes quirúrgicos con el diagnóstico de enfermedad oncológica, intervenidos electivo por las diferentes especialidades quirúrgicas en el Hospital Oncológico Marie Curie en el período de enero a diciembre de 2019.

El universo se constituyó sobre la base de 3017 pacientes electivos oncológicos quirúrgicos con la aplicación del índice neutrófilo/linfocito durante la consulta preoperatoria. A través de un muestreo aleatorio simple de manera automática con el *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* Versión 21 para Windows, error aceptable y nivel de confianza de 95 %, se conformó la muestra con 1003 pacientes.

Para la validación se compuso la muestra aleatoria simple de 100 pacientes oncológicos electivos quirúrgico.

Criterios de inclusión: paciente de 19 años y más, paciente oncológico operado electivo.

Criterio de exclusión: los pacientes con historia clínica incompleta, con el diagnóstico de leucemias, operados de urgencia o ambulatorio.

En el primer momento se aplicó el índice neutrófilos/linfocitos (división del número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos) en la consulta preoperatoria de anestesia.

En el segundo momento durante el perioperatorio se registraron las complicaciones hasta los 30 días de operado el paciente.

En el tercer momento con la base de datos se realizó el análisis estadístico correspondiente y se obtuvo el punto de corte.

En el cuarto momento se utilizó el índice neutrófilos/linfocitos en los pacientes durante la consulta preoperatoria con el requisito de posponer la intervención quirúrgica, por un periodo de 5 a 7 días cuando estaba por encima del umbral de corte, etapa en que se optimizó al paciente con la aplicación de las vías clínicas de la institución para cada caso.

Los datos se incluyeron en bases de datos para el SPSS versión 21. El procesamiento se realizó en la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Los resultados se relacionan con un análisis de varianza (ANOVA) no paramétrico. También se desarrolló el análisis descriptivo comparativo de las dos dimensiones encontradas por la técnica *Categorical Principal Component Analysis (CATPCA)* con los grupos de graves o no graves.

Resultados

En las tablas 1 y 2 así como en la figura se mostró la curva ROC asociada al modelo de regresión logística como estima el umbral de 0,23 por encima del cual se declarará la probabilidad de gravedad. En efecto, ello se logró con un umbral de 0,23 con el cual se obtuvo 94,4 % de verdaderos positivos y 6,5 % de falsos positivos.

Tabla 1 - Probabilidad de predicción. Cordenadas de la curva COR

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	Especificidad
,2203099	,944	,069
,2213210	,944	,067
,2236847	,944	,066
,2284402 ^a	,944	,065
,2300244	,942	,064
,2311900	,941	,063
,2337003	,941	,063

^aEl valor de corte es ,23

Tabla 2 - Variables resultado de contraste: probabilidad de predicción con el modelo de la regresión logística

Area	Error típico	Significación. asintótica ^a	Intervalo de confianza asintótico al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
,981	,002	,000	,970	,981

^aHipótesis nula: área verdadera = 0,5

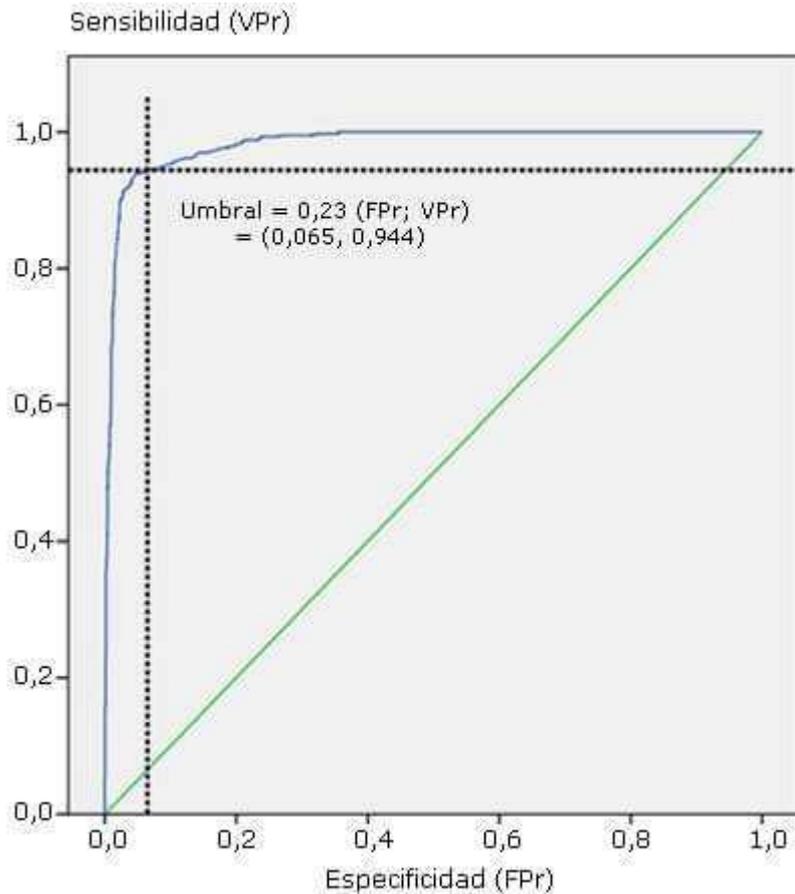


Fig. - Curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) del modelo de la regresión logística.

En la consulta preoperatoria del paciente oncológico quirúrgico se utilizó el índice neutrófilo/linfocito al comparar el resultado del estudio de laboratorio con el nivel umbral el cual permite la predicción de gravedad cuando está por encima del nivel de corte 0,23.

En la tabla 3 se confirmaron a los graves como verdaderos positivos. Entre los pacientes hay 72 que no se les pronosticó riesgo de gravedad, son los verdaderos negativos pero 23 sí tuvieron riesgo de gravedad. Estos son los falsos positivos sobre los cuales se optimizó el preoperatorio.

Tabla 3 - Contingencia de la predicción de la regresión logística con los fallecidos y vivos reales en la validación en Camagüey

Riesgo de gravedad		Sí	No	Total	
Condición real al egreso	Graves	Cantidad	5	-	5
		% de condición al egreso (Graves/no graves)	100	-	100
	No graves	Cantidad	23	72	95
		% de condición al egreso (Graves/no graves)	24,2	75,8	100
Total	Cantidad	28	72	100	
	% de condición al egreso (Graves/no graves)	28	72	100	

Discusión

Uno de los objetivos de la investigación fue la obtención de un punto de corte en base a la gravedad para el paciente oncológico quirúrgico electivo, aunque se acompañen de enfermedades que modifican el estado inmunológico y la respuesta inflamatoria del enfermo, por lo tanto se requieren estrategias que optimicen al paciente desde el preoperatorio con la factibilidad que propone el índice neutrófilos-linfocitos.

En la mitad del siglo XIX, citado *Balkwill F* y otros,⁽⁶⁾ *Virchow* fue el primero en observar leucocitos en el tejido tumoral y planteó la hipótesis que la inflamación tiene un rol importante en el desarrollo de tumores malignos y con posterioridad se postuló que desde el microambiente inflamatorio tumoral y la respuesta inflamatoria del huésped inducida por el tejido tumoral, los neutrofilos son la fuente primaria de factor de crecimiento endotelial al cual se le atribuye un rol fundamental en la angiogénesis, proceso que aumenta la capacidad del tumor para diseminarse.

Resulta coherente la conclusión que los pacientes con neutrofilia tienen mayor riesgo de recidiva. Por otro lado, está claro que la elevación de los marcadores inflamatorios sistémicos se asocia a linfocitopenia y una respuesta alterada de los linfocitos T hacia el tumor. La respuesta inmune hacia los tumores está determinada por la inmunidad celular, la cual es dependiente de la población linfocitaria. La linfocitopenia afecta el pronóstico y un mayor infiltrado linfocitario en el tumor. La integración de ambas hipótesis, neutrofilia y linfocitopenia, le confiere al índice neutrófilo/linfocito la capacidad de identificar los pacientes en riesgo de complicación.^(7,8)

El índice neutrófilo/linfocito es un marcador efectivo de inflamación que evalúa los resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad se demostró en pacientes críticos y en algunas enfermedades neoplásicas. *Walsh SR* y otros⁽⁹⁾ estudiaron el valor pronóstico del índice neutrófilo/linfocito > 5 en el cáncer colorectal y lo identificaron como un marcador de sobrevida. El índice neutrófilo/linfocito apareció asociado a la etapa oncológica en este

estudio, pero no se logró demostrar como un factor de riesgo independiente de la tipificación. Halazun KJ y otros⁽¹⁰⁾ explicaron que un elevado índice neutrófilo/linfocito fue predictor de recurrencia y peor sobrevida en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorectal. Ambas publicaciones coinciden en un valor de corte de 5 para el índice neutrófilo/linfocito.

Se asegura en la investigación la asistencia preoperatoria de pacientes con criterios de alto riesgo que refuerza la predicción optimizando la estratificación del riesgo de gravedad, por lo tanto la propuesta no se limita al uso del índice con el punto de corte, lo que se persigue son buenas soluciones que apoyen la toma de decisiones por parte del anestesiólogo que beneficie al paciente propuesto para la intervención quirúrgica oncológica electiva.

El índice neutrófilo/linfocito mostró utilidad en predecir la gravedad en el paciente oncológico quirúrgico, y permitió individualizar el tratamiento prequirúrgico para que este tuviera mayor éxito.

Referencias bibliográficas

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;102:5-14.
2. Fleisher L, Wiener-Kronish J. Panorama general de la anestesia. In Goldman L, Shaffer AI, Arnold R, Taylor VM, Schroeder SA, Schrager DL, *et al.* Tratado de Medicina Interna. New York: McGraw-Hill; 2016 .p. 2487-96.
3. Tang H, Lu W, Li B, Li C, Xu Y, Dong J. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in biliary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017[acceso: 23/10/2019];8(22):36857-68. Disponible en: <http://www.impactjournals.com>
4. Mille Loera JE, Cuellar Guzmán LF, Alvarado Pérez J, García Velasco O, Fabela Barragán JA. Anestesia en el paciente oncológico. Revista Mexicana de Anestesiología. 2017[acceso: 23/10/2019];40(supl. 1):132-34. Disponible en: <http://www.medigraphic.org.mx>
- 5 .Reyes Gálvez JA, Gracida Mancilla NI, Enríquez Santos D, Carrillo Esper R. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. Med Int Mex. 2016[acceso: 23/10/2019];32(1):41-47. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=64340>

6. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001[acceso: 23/10/2019];357:539-45. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600040460?via%3Dihub>
7. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009[acceso: 23/10/2019];137;(2):425-8. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-F>
8. Martínez Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016[acceso: 23/10/2019];36(4):397-403. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-el-indice-neutrofilo-linfocito-como-marcador-articulo-S0211699515002246>
9. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):181-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118772>
10. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasaid KR, Toogood GJ, *et al*. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008[acceso: 23/10/2019];34:55-60. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0748798307000789?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0748798307000789%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Zaily Fuentes Díaz: Trabajo de campo o asistencial; revisión, análisis y selección bibliográfica; procesamiento estadístico; confección del informe final; revisión y corrección del informe; revisión y aprobación final.

Orlando Rodríguez Salazar, Casandra Chamizo Rodríguez y Tania Puerto Pérez:
Procesamiento estadístico; revisión y corrección del informe; revisión y aprobación final.