



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

“ASOCIACIÓN ENTRE LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO
KHORANA Y EL RADIO NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS
COMO PREDICTOR DE TROMBOSIS EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS DEL HNCH”

Nombre del Autor: M.R. Lizeth Milagros Limaymanta Reyes

Nombre del Asesor: Dra. Carmen Carolina Tokumura Tokumura

LIMA – PERÚ

2019

1. Resumen

El puntaje khorana permite establecer el riesgo de evento tromboembólico en pacientes con cáncer. El puntaje mayor a 3 puntos califica de alto riesgo con indicación de profilaxis anticoagulante. Sin embargo se ha evidenciado que pacientes con puntaje khorana de riesgos intermedio y bajo sin indicación de profilaxis presentan trombosis, por lo que es necesario mejorar la predicción de un evento trombótico.

El uso de un parámetro de inflamación activa como el ratio neutrófilo/linfocitos basal ha surgido recientemente como marcador tromboinflamatorio y predictor eventos adversos en enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares. En tanto su asociación al cáncer se sabe de la revisión de Hanahan and Weinberg (2011) como marcador subrogado de inflamación promovida por el tumor.

Ante estos conceptos el ratio neutrófilos/linfocitos podría ser una herramienta "suficientemente buena" para ser usado ampliamente en la determinación del riesgo trombótico, por ser más efectiva desde el punto de vista de la salud pública debido al bajo costo, fácil determinación, datos existentes en toda historia clínica, entre otras fortalezas.

En la práctica clínica habitual sería relevante cuestionar si ¿La asociación del score khorana con el ratio neutrófilos/linfocitos predicen mejor el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer del HNCH?

El presente estudio será un estadio inicial para evaluar el efecto del ratio neutrófilo/linfocitos en el pronóstico de eventos trombóticos en pacientes con cáncer. Se requerirán investigaciones posteriores para establecer el punto de corte entre valores altos y bajos de esta razón.

PALABRAS CLAVE: Radio neutrófilos a linfocitos, trombosis, cáncer.

2. Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV), trombos de venas viscerales, así como los eventos arteriales (accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio) es una complicación común en pacientes con cáncer y representa una de las principales causas de morbilidad en esta población. La incidencia acumulada reportada de TEV en pacientes con cáncer en general varía entre 1% - 8%, dependiendo predominantemente del tipo de cáncer primario. Hasta la fecha, el puntaje de riesgo de Khorana es el modelo de evaluación de riesgo mejor validado para predecir el TEV en la población con cáncer, usando 5 valores clínicos y de laboratorio para clasificar a los pacientes desde bajo a alto riesgo de TEV, lo cual se describe en la Tabla 1(1,2).

El puntaje khorana utiliza el tipo de cáncer, los recuentos sanguíneos y el índice de masa corporal para predecir el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer. Un puntaje mayor a 3 se considera de alto riesgo y pueden beneficiarse de la anticoagulación profiláctica (1,3).

Un estudio se usó el puntaje khorana en pacientes con una amplia variedad de cáncer y eventos tromboembólicos venosos, para ver si habría predicho el tromboembolismo venoso en estos pacientes. Se encontró que la mayoría de estos pacientes con cáncer y TEV conocido (89%) se habrían clasificado como de bajo riesgo de tener TEV y solo el 11% se habría clasificado como de alto riesgo con indicación de anticoagulación profiláctica. El hallazgo importante fue que puntaje khorana no estratificó adecuadamente a los pacientes con mayor riesgo de TEV, ya que se encontraron con un score de bajo riesgo, lo que no hubiera llevado a una indicación de profilaxis (2).

Aunque el puntaje Khorana es un pronóstico de TEV, no necesariamente significa que también sería predictivo del beneficio de la tromboprofilaxis (aunque esa fue la intención original). Una fortaleza importante es su simplicidad en el uso de variables que se miden de forma rutinaria, además de su alto valor predictivo negativo que pueden permitir a los médicos excluir a los pacientes de bajo riesgo de la tromboprofilaxis. Sin embargo, hay limitaciones en el puntaje. Lo más importante es el bajo valor predictivo positivo (3).

Tabla 1. Puntuación de riesgo para la predicción de TEV asociado al cáncer (Khorana)

Característica del paciente	Puntuación de riesgo
• Sitio de cáncer	
- Riesgo muy alto (estómago, páncreas)	2
- Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecología, vejiga, testículo)	1
• Recuento de plaquetas antes de quimioterapia $\geq 350 \times 10^9/L$	1
• Nivel de hemoglobina < 10 g/dL o uso de factores de crecimiento de glóbulos rojos	1
• Recuento de leucocitos prequimioterapia $> 11 \times 10^9/L$	1
• Índice de masa corporal ≥ 35 kg/m ²	1

Puntuación de alto riesgo ≥ 3 .

Puntuación de riesgo intermedio = 1 o 2.

Puntuación de bajo riesgo = 0.

La inflamación relacionada con el cáncer juega un papel crítico en el desarrollo y la progresión del cáncer. La respuesta inflamatoria sistémica se ha considerado como un factor pronóstico independiente en pacientes con neoplasias malignas. Los neutrófilos pueden facilitar la proliferación tumoral, invasión y metástasis a distancia mediante factores secretores que promueven el crecimiento tumoral. En contraste, los linfocitos, particularmente las células T citotóxicas, juegan un papel crucial en la respuesta inmune antitumoral al promover la apoptosis y suprimir el crecimiento tumoral. En consecuencia, la relación de neutrófilos y linfocitos (RNL), un parámetro inflamatorio simple y rentable, podría correlacionarse tanto con el resultado del paciente como con la respuesta a la quimioterapia. Se ha descrito que una relación neutrófilos/linfocitos elevada se correlaciona con un resultado deficiente en una variedad de cánceres (4).

Actualmente se desarrollan diversos estudios respecto a la utilidad de los índices de recuento sanguíneo completo como factores potencialmente útiles que incluyen recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, relación de neutrófilos a linfocitos, relación de plaquetas a linfocitos, ancho de distribución de glóbulos rojos y glóbulos blancos a relación (5).

El hemograma completo incluye el recuento de neutrófilos y linfocitos, indicadores de inflamación sistémica (Guthrie et al., 2013) (6). Es una prueba fácil de obtener, simple y económica que proporciona datos importantes sobre las propiedades cuantitativas y cualitativas de varias células sanguíneas. La relación de neutrófilos con linfocitos (RNL) han surgido recientemente como nuevo marcador tromboinflamatorio potencial y predictor de los principales resultados adversos y la mortalidad en diversas enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares. Un estudio reciente planteó la hipótesis de que el RNL puede estar asociado con la presencia de eventos trombóticos, debido a un aumento del mismo, asociando por lo tanto trombosis e inflamación (7,14).

La relación neutrófilos-linfocitos (RNL) ha sido utilizada en distintos tipos de tumores malignos, enfermedad coronaria y patologías inflamatorias. Recientemente, hubo una serie de informes sobre índices hematológicos, informándose que la proporción de neutrófilos a linfocitos es una medida importante de la inflamación sistémica (8,9,12,13).

En el concepto actual de inflamación relacionada con el cáncer existen dos vías: una ruta intrínseca, donde los oncogenes y los genes supresores de tumores activan la expresión de programadores mediados por la inflamación; y una vía extrínseca donde la inflamación crónica conduce a la carcinogénesis. Dado que la inflamación está relacionada con la carcinogénesis, la proliferación y la invasión, podemos identificar a los pacientes dentro de la población de la enfermedad que tienen una peor inflamación y, en consecuencia, peores resultados. E ahí la importancia de la relación de neutrófilos y linfocitos (9,10). Sugiere por lo tanto la posibilidad novedosa de que RNL pueda ser un parámetro útil para evaluar pacientes con eventos tromboembólicos.

Respecto al punto de corte de la RNL en pacientes sin patología oncológica, en el 2014 se publicó el estudio por The National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES) en Nueva York, en el cual se incluyeron 9.427 pacientes, el objetivo fue establecer un punto de corte de la RNL dependiendo de la raza a la que pertenecían, encontrándose una RNL de 1,76 para pacientes de raza negra, 2,0 para hispanos y de 2,24 para pacientes de raza blanca (9).

Walsh en 2005 demostró que los pacientes con un aumento de la relación de neutrófilos y linfocitos se asociaron con una peor supervivencia global y específica del cáncer que se estudió con más detalle con respecto a cánceres específicos. Casi todos los estudios

sobre RNL en cáncer han regresado con la conclusión de que cuanto más alto es el RNL, peor es el pronóstico. El estudio original de Walsh et al. citó un RNL alto como más de 5 mientras que un RNL bajo como menos de 5. Los estudios posteriores han usado el valor RNL de 5 o los cálculos han surgido con un valor diferente variando entre 2.2 a 4.27. An et al. Había calculado su valor de corte como 3.73. Para Para Liew et al. el valor encontrado fue 2.955, que fue significativo con un $p = 0.001$, valor bastante similar a muchos otros estudios (10,11).

La mayoría de los episodios de TEV ocurren dentro de los 3-6 meses posteriores al diagnóstico y tienen un impacto sustancial en el momento y tratamientos posteriores debido a las dificultades para realizar quimioterapia mielotóxica concomitante y anticoagulación. El puntaje Khorana (KS) es un puntaje clínico simple que identifica a los pacientes con alto riesgo de TEV en el contexto del cáncer sólido que ha sido informado por Alok Khorana en 2008 (15).

La evidencia sugiere que el riesgo absoluto de TEV depende del tipo de tumor, el estadio del cáncer y el tratamiento con agentes antineoplásicos. También varios factores de riesgo coexisten en pacientes con cáncer, incluida la cirugía, los ingresos hospitalarios y la inmovilización; la presencia de un catéter central permanente; quimioterapia; y nuevas terapias moleculares dirigidas, además de otras comorbilidades. En cuanto a los factores clínicos mencionados anteriormente, la presencia de células tumorales induce un estado de hipercoagulabilidad, por lo que la profilaxis y el tratamiento eficaces de TEV reducen la mortalidad y la morbilidad mejorando la calidad de vida (16).

Se necesitan mejores métodos de estratificación de riesgo para los pacientes con cáncer para poder implementar una estrategia profiláctica efectiva.

3. Objetivos:

- Principal:

- Determinar si el uso del ratio neutrófilos/linfocitos permite optimizar la estratificación de riesgo de trombosis en pacientes con cáncer.

- Secundarios:

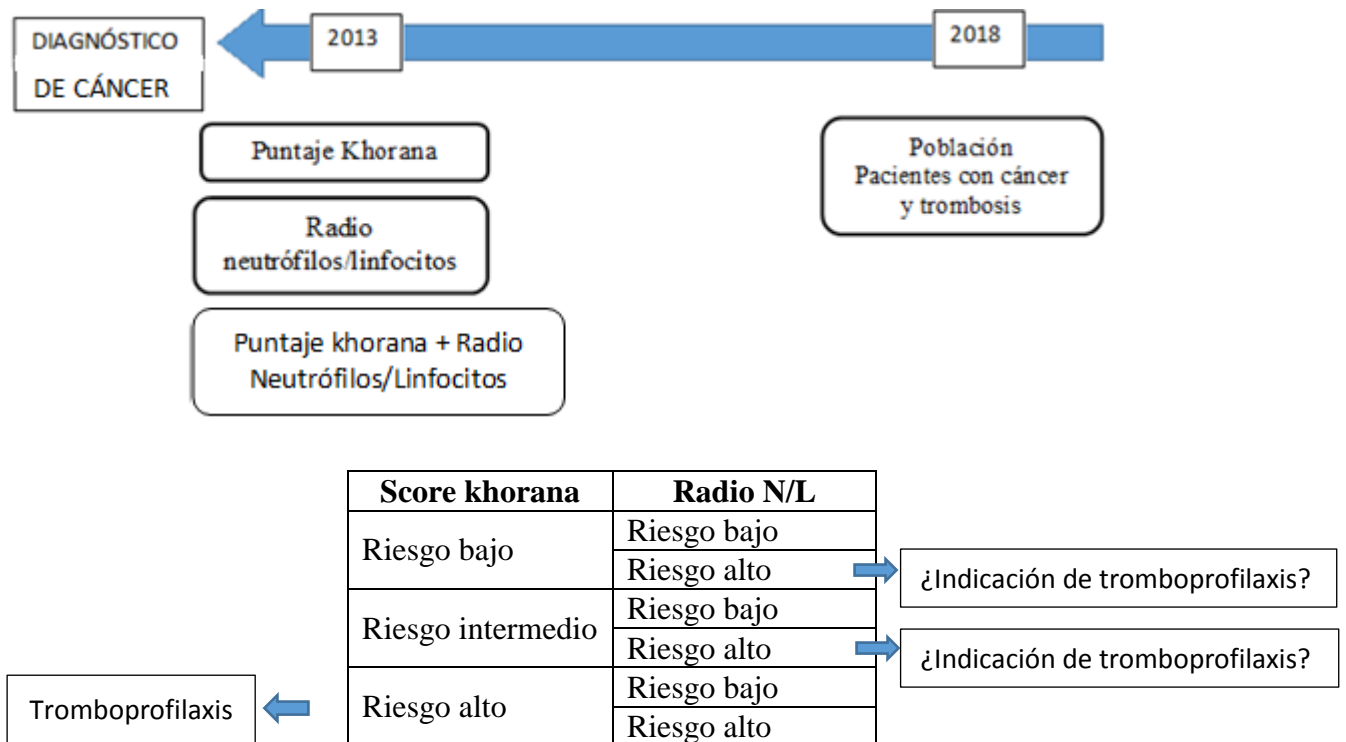
- Evaluar si el uso del ratio neutrófilos/linfocitos permite mejorar la determinación de riesgo de trombosis en los pacientes con cáncer y con puntaje Khorana de riesgo bajo e intermedio.
- Establecer si un aumento de la relación neutrófilos/linfocitos (RNL) se asocia con un mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer.

4. Material y método

a. Diseño del estudio

Será un estudio retrospectivo de cohorte única y descriptiva, realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Figura 1. Método de estudio



b. Población

La población estará constituida por todos los pacientes con diagnóstico de cáncer sólido y que hayan presentado un evento tromboembólico durante su manejo ambulatorio atendidos durante los años 2013 al 2018 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de cáncer sólido, confirmado histológicamente con o sin inmunohistoquímica adicional.
- Diagnóstico de TVP/TEP identificada al diagnóstico o durante el tratamiento.
- En manejo o tratamiento ambulatorio

Criterios de exclusión:

- Hospitalizados
- Quirúrgicos
- Segunda neoplasia asociada
- Trastornos autoinmunes o inflamatorios subyacentes conocidos

c. Definición operacional de variables

Tabla 2. Definición operacional de variables

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional
Edad	Independiente	Intervalo	Medida del tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Años
Sexo	Independiente	Nominal	Condición orgánica masculina o femenina.	Varón Mujer
Peso	Dependiente	Cuantitativa Razón	Medida antropométrica en unidades de fuerza.	Kilogramos
Talla	Dependiente	Cuantitativa Intervalo	Estatura	Metros
IMC	Dependiente	Cuantitativa Intervalo	Medida entre el peso y talla.	Kg/m ²
Sitio de cáncer	Independiente	Nominal	Ubicación de neoplasias sólidas	Estómago, páncreas, pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículo
Hemoglobina	Dependiente	Cuantitativa	Parámetros de un hemograma refleja parte de la condición fisiológica de una persona.	g/dL
Plaquetas	Dependiente	Cuantitativa		10 ³ /uL o 10 ⁹ /L
Leucocitos	Dependiente	Cuantitativa		10 ³ /uL o 10 ⁹ /L
Neutrófilos	Dependiente	Cuantitativa		10 ³ /uL o 10 ⁹ /L
Linfocitos	Dependiente	Cuantitativa		10 ³ /uL o 10 ⁹ /L
Puntaje khorana	Dependiente	Ordinal	Score de riesgo para determinar la probabilidad de presentar evento tromboembólico.	-Riesgo bajo: 0 puntos -Riesgo intermedio: 1-2 puntos -Riesgo alto: >7 puntos
Radio neutrófilo/linfocito	Dependiente	Ordinal	División del conteo absoluto de neutrófilos entre el conteo absoluto de linfocitos.	-Riesgo bajo -Riesgo alto *Valor de razón, sin punto de corte establecido

d. Procedimientos y Técnicas

Se realizará una búsqueda en la base de datos estadísticos del Hospital Cayetano Heredia con el CIE10 de los diagnósticos: Trombosis Venosa Profunda, Trombembolismo Pulmonar, Anticoagulación crónica y Cáncer según órgano comprometido.

Se aplicará la ficha de recolección de datos considerando la siguiente secuencia:

- Se identificarán los pacientes con diagnóstico de cáncer sólido, desde el 1 de Enero de 2013 hasta el 31 de Julio de 2018.
- De la población con cáncer se identificarán aquellos que presentaron un evento trombótico.
- Se realizará una revisión de sus registros médicos en busca de información sobre los datos demográficos (edad, sexo), peso, talla, tipo de cáncer, valores de plaquetas, leucocitos, neutrófilos y linfocitos en hemograma completo.
- Se aplicará en cada caso el score Khorana.
- Se calculará la relación de neutrófilos y linfocitos (RNL) dividiendo el valor absoluto de neutrófilos por valor absoluto de linfocitos.

e. Aspectos éticos del estudio

El presente proyecto es de tipo descriptivo, por lo que se revisarán historias clínicas, no siendo necesario el consentimiento informado.

f. Plan de análisis

- Se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 22.
- Se establecerá una estadística descriptiva de la población de estudio.
- La prueba t independiente se realizará para establecer si la presencia de trombosis está relacionada con los niveles de NLR y se realizará la prueba ANOVA de una vía para determinar si el NLR estaba relacionado con el grado de riesgo de trombosis.
- El punto de corte para niveles altos y bajos de RNL se determinará a partir de una curva característica operativa del receptor (ROC) y la población de estudio se dividirá en grupos de RNL alto y bajo.
- Se aplicará el score Khorana para determinar el riesgo en bajo, intermedio y alto.
- Estos dos grupos serán luego sometidos a la prueba T independiente para identificar cualquier otro factor significativo que pueda diferir entre los grupos.
- Finalmente, se determinará las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se realizará la prueba de log rank para establecer la supervivencia entre los grupos de RNL alto y bajo.

5. Referencias bibliográficas

1. Chaudhury et al. Validación del puntaje de Khorana en una gran cohorte de pacientes con cáncer con tromboembolismo venoso. *Blood*. 2016; 128(22):879. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/879>.
2. Wang Y, Attar BM, Fuentes HE, Yu J, Zhang H, Tafur AJ. Rendimiento del puntaje de riesgo de Khorana para la predicción de tromboembolismo venoso en pacientes con carcinoma hepatocelular. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(3):471-476. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1076029617699088>
3. Khorana AA, Francis CW. Predicción del riesgo de trombosis asociada al cáncer: evaluando la primera década y desarrollar el futuro. *Thromb Res*. 2018; 164(1):70-76. Disponible en: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(18\)30044-6/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(18)30044-6/fulltext)

4. Adam et al. Valor pronóstico de los parámetros del recuento sanguíneo en pacientes con síndrome coronario. *Indian Heart J.* 2018; 70(2):233-240. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/journal/indian-heart-journal>
5. Akboga YE, Bektas H, Anlar O. Utilidad de las relaciones de plaquetas a linfocitos y neutrófilos a linfocitos para predecir la presencia de trombosis del seno venoso cerebral y eventos cerebrales adversos mayores en el hospital. *J Neurol Sci.* 2017; 15(380):226-229. Disponible en: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(17\)30470-7/pdf](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(17)30470-7/pdf)
6. Lee JH, Kwon KY, Yoon SY, Kim HS, Lim CS. Características de los índices de plaquetas, relación de neutrófilos a linfocitos y velocidad de sedimentación de eritrocitos en comparación con la proteína C reactiva en pacientes con infarto cerebral: un análisis retrospectivo de la comparación de los parámetros hematológicos y la proteína C reactiva. *BMJ Open.* 2014; 4(11):e006275. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/4/11/e006275.long>
7. Camilo V, Héctor FL, Dairo VZ, Andrés FS, Kelly T, Luisa M. Relación neutrófilos-linfocitos en bacteriemia en pacientes adultos que ingresan al Servicio de Urgencias. *Repertorio de Medicina y Cirugía.* 2017; 26(3):138-143. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-repertorio-medicina-cirugia-263-pdf-S012173721730081X>
8. Chae et al. La proporción de linfocitos neutrófilos predice la respuesta a la quimioterapia en el cáncer de mama triple negativo. *Curr Oncol.* 2018; 25(2):113–119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927790/>
9. Ozyalvacli G, Yesil C, Kargi E, Kizildag B, Kilitci A, Yilmaz F. Importancia diagnóstica y pronóstica de la relación de linfocitos neutrófilos en el cáncer de mama. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(23):10363-10366. Disponible en: <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:25556476&key=2014.15.23.10363>
10. Liew KY, Zulkiflee AB. Proporciones de neutrófilos/linfocitos en el carcinoma nasofaríngeo no metastásico. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018; 84(6):764-771. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869417301623?via%3Dihub>
11. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Relación de linfocitos neutrófilos como factor pronóstico en cáncer colorrectal. *J Surg Oncol.* 2005; 91(3):181-184. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.20329>
12. Ozdemir Y, Akin ML, Sucullu I, Balta AZ, Yucel E. Proporción de neutrófilos/linfocitos pretratamiento como una ayuda pronóstica en el cáncer colorrectal. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(6):2647-2650. Disponible en: <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:24761878&key=2014.15.6.2647>
13. Maden O, Balci KG, Balci MM, Kuyumcu S, Selçuk H, Selçuk MT. Asociación de la proporción de neutrófilos/linfocitos y puntuación CHA2 DS2-VASc en pacientes con trombo auricular izquierda que son candidatos para la valvuloplastia percutánea con balón mitral. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017; 45(4):339-347. Disponible en: <https://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-50475>
14. Li DB, Hua Q, Liu Z, Li J, Xu LQ, Wang S, Jin WY. Asociación entre mediadores inflamatorios y características morfológicas angiográficas que indican la formación de trombos en pacientes con infarto agudo de miocardio. *Chin Med J.* 2009; 122 (15):1738-1742. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=19781317>
15. Santi et al. La puntuación e histotipo de Khorana predice la incidencia de tromboembolismo venoso temprano en linfomas no Hodgkin. *Thromb Haemost.* 2017; 117(08):1615–1621. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH16-11-0895>

16. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Trombosis asociada al cáncer: descripción general. Clin Med Insights Oncol. 2014; 8:129–137. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4259501/>

6. Presupuesto y Cronograma

Tabla 3. Presupuesto

Recursos	Presupuesto
PERSONAL	
Tutoría y asesoría de trabajo	S/200.00
Recolector de datos	S/50.00
EQUIPOS	
Presentación de la investigación	S/50.00
SERVICIOS	
Reproducción de material (copias, impresiones)	S/60.00
Transcripción	S/100.00
Procesamiento de datos	S/150.00
Gastos de transporte	S/50.00
TOTAL	S/710.00

Tabla 4. Cronograma

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
Actividad	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre
Elaboración del proyecto de investigación	X	X				
Búsqueda de referencias documentales		X	X	X	X	
Lectura de documentos			X			
Aplicación del material de recolección de datos			X	X		
Organización y análisis de los resultados				X	X	
Discusión de resultados					X	X
Presentación del reporte final						X

7. Anexos

ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

H.C. _____ EDAD _____ PESO _____ TALLA _____ IMC _____	
DIAGNOSTICO _____	
VARIABLES DE SCORE KHORANA	
Característica del paciente	Puntuación de riesgo
• Sitio de cáncer	
- Riesgo muy alto (estómago, páncreas)	2
- Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecología, vejiga, testículo)	1
• Recuento de plaquetas antes de quimioterapia $\geq 350 \times 10^9/L$	1
• Nivel de hemoglobina $< 10g/dL$ o uso de factores de crecimiento de glóbulos rojos	1
• Recuento de leucocitos prequimioterapia $> 11 \times 10^9/L$	1
• Índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
<p>Puntuación de alto riesgo ≥ 3.</p> <p>Puntuación de riesgo intermedio = 1 o 2.</p> <p>Puntuación de bajo riesgo = 0.</p>	
HEMOGRAMA	
Hemoglobina	
Plaquetas	
Leucocitos	
Neutrófilos	
Linfocitos	
Radio neutrófilos/linfocitos:	