

Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. La Habana

## SOBRE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE INDICADORES SELECTOS DEL ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES ATENDIDOS POR CÁNCER DE PULMÓN

Keilyn Bermúdez Abreut<sup>1¶</sup>, Milena Díaz Molina<sup>2§</sup>, Rydell Álvarez Arzola<sup>3¶</sup>.

### RESUMEN

**Introducción:** El estado nutricional del paciente puede determinar el completamiento del esquema propuesto de quimioterapia (QTP) citorreductora del cáncer del pulmón (CP). **Objetivo:** Evaluar la capacidad predictiva del completamiento del esquema propuesto de QTP citorreductora del CP de indicadores hematobioquímicos selectos del estado nutricional. **Locación del estudio:** Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR) de La Habana (Cuba). **Diseño del estudio:** Retrospectivo, analítico. **Serie de estudio:** Ciento nueve pacientes (*Hombres:* 65.1 %; *Edad promedio:* 63.3 ± 9.6 años; *Edades ≥ 60 años:* 67.0 %) que fueron diagnosticados (*Adenocarcinoma del pulmón:* 61 %; *Carcinoma epidermoide del pulmón:* 29 %; *Cáncer de pulmón no de células pequeñas:* 7 %; *Otras variedades:* 2 %) con, y atendidos (Carboplatino/Gemcitabina, Carboplatino/Taxol, Cisplatino/Etopóxido) por, CP en el INOR entre los años 2017 – 2018. La tasa de completamiento de la quimioterapia citorreductora fue del 57.8 %. **Métodos:** De las historias clínicas de los pacientes con CP se obtuvieron los valores basales (antes del tratamiento quimioterápico) de las proteínas sanguíneas, los conteos de plaquetas, y los conteos leucocitarios. Los conteos celulares se emplearon, a su vez, en la construcción de índices selectos del estado nutricional del paciente con CP. Se estimaron las posibilidades de completamiento del esquema citorreductor propuesto de las correspondientes razones de disparidades (del inglés OR: *Odds-Ratios*). **Resultados:** Los estados preservados de los indicadores hematobioquímicos examinados del estado nutricional se comportaron como sigue (en orden descendente): Leucocitos: *Entre 5,000 – 10,000 células x 10<sup>12</sup>.L<sup>-1</sup>:* 82.6 %; Neutrófilos: *Entre 3,000 – 9,000 células x 10<sup>9</sup>.L<sup>-1</sup>:* 68.8 %; Linfocitos: *Entre 1,750 – 5,250 células x 10<sup>9</sup>.L<sup>-1</sup>:* 56.9 %; Plaquetas: *Entre 150 – 400 células x 10<sup>12</sup>.L<sup>-1</sup>:* 56.0 %; Albúmina sérica: *≥ 35.0 g.L<sup>-1</sup>:* 51.4 %; Monocitos: *Entre 250 – 750 células x 10<sup>9</sup>.L<sup>-1</sup>:* 43.1 %; Eosinófilos: *Entre 50 – 150 células x 10<sup>9</sup>.L<sup>-1</sup>:* 22.9 %; y Hemoglobina: *≥ Punto de corte:* 21.1 %; respectivamente. A su vez, los estados preservados de los índices celulares construidos fueron los siguientes (en orden descendente): *Linfocitos/Monocitos < 6.3:* 89.9 %; *Monocitos/Linfocitos ≥ 0.262:* 80.7 %; *Plaquetas/Linfocitos ≥ 150:* 70.7 %;

<sup>1</sup> Licenciada en Ciencias Alimentarias. Máster en Farmacia Clínica. <sup>2</sup> Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Titular. <sup>3</sup> Máster en Bioquímica con mención en Inmunología. Investigador Auxiliar.

¶ Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. § Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. ¶ Centro de Inmunología Molecular. La Habana.

Recibido: 15 de Julio del 2023.

Aceptado: 23 de Agosto del 2023.

**Keylin Bermúdez Abreut.** Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. Vedado. La Habana. Cuba.Correo electrónico: [kabreut@infomed.sld.cu](mailto:kabreut@infomed.sld.cu).

*Eosinófilos/Linfocitos*  $\geq 0.07$ : 43.1 %; *Neutrófilos/Linfocitos*  $< 3.0$ : 27.5 %; *Eosinófilos/Monocitos*  $\geq 0.80$ : 11.0 %; y *Hemoglobina/Plaquetas*  $\geq 0.6$ : 6.4 %; respectivamente. Los OR [IC 95 %] propios de cada indicador fueron los siguientes (en orden descendente): *Índice Eosinófilos/Monocitos*: 4.15 [0.86 – 19.95]; *Índice Neutrófilos/Linfocitos*: 4.10 [1.51 – 11.11;  $p < 0.05$ ]; *Linfocitos*: 3.07 [1.39 – 6.74;  $p < 0.05$ ]; *Albúmina sérica*: 2.77 [1.26 – 6.08;  $p < 0.05$ ]; *Índice Eosinófilos/Linfocitos*: 1.82 [0.83 – 3.97]; *Eosinófilos*: 1.49 [0.95 – 2.31]; *Leucocitos*: 1.38 [0.08 – 22.62]; *Hemoglobina*: 1.17 [0.46 – 3.01]; *Plaquetas*: 1.061 [0.505 – 2.230]; *Monocitos*: 0.890 [0.463 – 1.711]; *Neutrófilos*: 0.661 [0.297 – 1.470]; *Leucocitos*: 0.523 [0.197 – 1.391]; *Índice Plaquetas/Linfocitos*: 0.420 [0.170 – 1.030]; *Índice Monocitos/Linfocitos*: 0.360 [0.120 – 1.060]; *Índice Linfocitos/Monocitos*: 0.270 [0.060 – 0.830]; e *Índice Hemoglobina/Plaquetas*: 0.108 [0.012 – 0.927;  $p < 0.05$ ]; respectivamente. **Conclusiones:** El conteo de linfocitos y el índice Neutrófilos/Linfocitos señalaron a los pacientes con CP con posibilidades significativas de completamiento del esquema QTP. La albúmina sérica también identificó a los pacientes con posibilidades aumentadas de completar la QTP. El Índice Hemoglobina/Plaquetas se asoció con posibilidades disminuidas para concluir la QTP. **Bermúdez Abreut K, Diaz Molina M, Álvarez Arzola R. Sobre la capacidad predictiva de indicadores selectos del estado nutricional de pacientes atendidos por cáncer de pulmón. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2023;33(2):334-352. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Cáncer del pulmón / Quimioterapia / Evaluación nutricional.*

## INTRODUCCIÓN

La citorreducción en el cáncer del pulmón (CP) se logra mediante varias estrategias,<sup>1</sup> la quimioterapia (QTP) entre ellas.<sup>2</sup> Interesa entonces encontrar indicadores del estado de salud del paciente que predigan el completamiento de la QTP, en aras de maximizar la efectividad de tales terapias.<sup>3-4</sup> El peso corporal sería una opción natural como predictor del completamiento de la QTP en el CP.<sup>5</sup> Efectivamente, los pacientes con un peso corporal menor que el esperado para el sexo, la edad y la talla serían aquellos con las menores posibilidades de completar un esquema quimioterápico.<sup>6</sup> Por extensión, el Índice de Masa Corporal (IMC) heredaría tal capacidad predictiva.<sup>7</sup>

Varios indicadores hematobioquímicos también han sido señalados como predictores del completamiento de la QTP.<sup>8</sup> La albúmina sérica es un indicador

hematobioquímico honrado por la práctica clínica en su capacidad de predecir eventos adversos en el paciente.<sup>9</sup> La hipoalbuminemia preoperatoria se traslada a una mayor tasa de accidentes quirúrgicos, dehiscencia de suturas, infecciones postquirúrgicas, estadías hospitalarias prolongadas, costos aumentados, y riesgo de muerte.<sup>10</sup> La hipoproteïnemia (y la hipoalbuminemia como parte de ella) también señalaría la desnutrición asociada | secundaria al CP.<sup>11</sup> Piskorz *et al.* (2011)<sup>12</sup> encontraron que las concentraciones séricas disminuidas de proteínas se asociaban con la disminución de la masa magra corporal y valores reducidos del IMC en el cáncer de pulmón no de células pequeñas (CPNCP).

La hipoproteïnemia también identificaría las posibilidades de supervivencia del paciente con cáncer.<sup>13</sup> Gupta y Lis (2010)<sup>14</sup> completaron un meta-análisis de 59 estudios clínicos y más de 14,000 pacientes atendidos por tumores de

diversas locaciones (entre ellos, más de 2,300 casos de CP). La hipoalbuminemia basal (esto antes: antes del inicio de la citorreducción) se correlaciona con una menor supervivencia del paciente.<sup>14</sup> Además, las concentraciones disminuidas de albúmina sérica se correlacionan con graves cambios hematológicos severos y aumento de la toxicidad del tratamiento antineoplásico.<sup>14</sup>

El cáncer suele afectar la integridad y la funcionalidad de la médula ósea (MO).<sup>15</sup> La respuesta inflamatoria tumoral, y las citoquinas proinflamatorias que se ponen en circulación, suelen afectar la hematopoyesis, lo que resultaría en anemia y depleción de las subpoblaciones leucocitarias.<sup>16</sup> La presencia de anemia podría afectar la efectividad de la citorreducción tumoral.<sup>17</sup> De hecho, la anemia es una contraindicación absoluta para el inicio de la citorreducción.<sup>18-19</sup> Por su parte, la aparición de leucopenia colocaría al paciente en riesgo aumentado de infecciones oportunistas, lo que ensombrecería el pronóstico a corto plazo.<sup>20</sup> La afectación tumoral de la MO también afectaría la síntesis y liberación de plaquetas, lo que se trasladaría a cuadros de plaquetopenia y trastornos de la coagulación.<sup>21</sup>

Similarmente, la citorreducción tumoral puede afectar la síntesis medular de las distintas líneas.<sup>22</sup> Se han descrito cambios significativos de las subpoblaciones leucocitarias tras la administración de esquemas de radioterapia (RTP) y QTP, con la consecuente aparición de leucopenia, neutropenia, linfopenia y plaquetopenia.<sup>23</sup> La constatación de una leucopenia crítica podría obligar a la suspensión de la citorreducción tumoral.<sup>24</sup> Luego, el seguimiento del tamaño de las subpoblaciones leucocitarias durante la administración de los esquemas citorreductores es indispensable en la identificación y pronta resolución de complicaciones en el paciente con cáncer.

La utilidad diagnóstica de los indicadores hematobioquímicos antes reseñados se pudiera mejorar mediante la construcción de índices celulares que combinen en un solo constructo la información que los mismos transmiten por separado.<sup>25-26</sup> Se han propuestos índices basados en los conteos de linfocitos y monocitos como indicadores de progresión de la enfermedad neoplásica, respuesta a la QTP, y supervivencia libre de síntomas;<sup>27-32</sup> cuando se afirma que las relaciones entre la inmunidad natural y la inmunidad adaptativa pueden ser informativas sobre los eventos antes señalados.

Varios trabajos han evaluado la respuesta del paciente con CP a la QTP. En un primer trabajo, se comprobó que la cuarta parte de los pacientes examinados se presentó con un peso insuficiente para la talla.<sup>33</sup> El IMC también determinó el completamiento de la QTP:<sup>33</sup> los pacientes denotados como desnutridos fueron los que mostraron mayores posibilidades de no completar la QTP. Un segundo trabajo examinó el comportamiento de los indicadores hematobioquímicos determinados en los pacientes tratados de acuerdo con variables explicativas como el tipo celular y el grado de progresión del CP.<sup>34</sup> Este trabajo se extendió para mostrar los cambios ocurridos en los indicadores hematobioquímicos durante la administración de la QTP.<sup>34</sup> Las determinaciones hematobioquímicas (incluidas los conteos celulares y los índices de inflamación relacionados con los leucocitos) fueron esencialmente independientes de las características del paciente.<sup>34</sup> El estado nutricional del paciente con CP no influyó en el comportamiento del indicador hematobioquímico.<sup>34</sup> La QTP administrada influyó marginalmente sobre las determinaciones hematobioquímicas, independientemente de la estrategia empleada (*Intention-to-Treat* vs. *Analysis-per-protocol*) en el análisis de los datos.

Tabla 1. Valores de referencia para las determinaciones hematobioquímicas examinadas en el presente trabajo.

Determinación	Valores esperados
Albumina sérica	Cualquier sexo: $\geq 35.0 \text{ g.L}^{-1}$
Hemoglobina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: <math>\geq 140 \text{ g.L}^{-1}</math></li> <li>• Mujeres: <math>\geq 120 \text{ g.L}^{-1}</math></li> </ul>
Plaquetas	Cualquier sexo: $\geq 150 \text{ células} \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$
Índice Hemoglobina/Plaquetas	Cualquier sexo: $\geq 0.6$
Leucocitos	Cualquier sexo: $5,000 - 15,000 \text{ células} \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$
Neutrófilos	Cualquier sexo: $3,000 - 9,000 \text{ células} \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$
Linfocitos	Cualquier sexo: $1,750 - 5,250 \text{ células} \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$
Monocitos	Cualquier sexo: $250 - 750 \text{ células} \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$
Eosinófilos	Cualquier sexo: $50 - 150 \text{ células} \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$
Índice Neutrófilos/Linfocitos	Cualquier sexo: $< 3.0$
Índice Eosinófilos/Linfocitos	Cualquier sexo: $\geq 0.07$
Índice Linfocitos/Monocitos	Cualquier sexo: $< 6.3$
Índice Eosinófilos/Monocitos	Cualquier sexo: $\geq 0.80$
Índice Monocitos/Linfocitos	Cualquier sexo: $\geq 0.262$
Índice Plaquetas/Linfocitos	Cualquier sexo: $\geq 150$

El presente trabajo amplía los dos anteriores al evaluar la capacidad del indicador hematobioquímico en cuestión como predictor del completamiento de la QTP. Se anticiparía que los pacientes con valores preservados (léase también esperados) del indicador serían los que completarían los ciclos prescritos de la QTP.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Locación del estudio:** INOR Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (La Habana, Cuba). El INOR es una institución de tercer nivel verticalizada en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neoplásicas, y responsable del diseño e implementación de esquemas citorreductores novedosos.

**Diseño del estudio:** Retrospectivo, descriptivo.

**Serie de estudio:** La construcción de la serie de estudio ha sido descrita en trabajos precedentes.<sup>33-34</sup> Brevemente, la serie de estudio se construyó con los datos asentados en las historias clínicas de los pacientes de

uno u otro sexo, con edades  $\geq 30$  años, y que fueron atendidos por CP en el INOR entre los años 2017 – 2019 (ambos inclusive), y en los que se administró QTP citorreductora como tratamiento de primera línea.<sup>33-34</sup> De cada uno de los enfermos finalmente incluidos en la presente serie de estudio se obtuvieron el sexo (Masculino vs. Femenino), la edad (como años de vida cumplidos), la variedad histológica (Adenocarcinoma del pulmón, Carcinoma epidermoide del pulmón, Cáncer de pulmón no de células pequeñas, y Otras variedades) y el estadio (I, II, IIIa, IIIb, IV) del CP.<sup>33-34</sup> La edad del enfermo se dicotomizó ulteriormente como sigue: Edades  $< 60$  años vs. Edades  $\geq 60$  años.<sup>33-34</sup>

También se obtuvieron de cada uno de los pacientes incluidos en la presente serie de estudio la talla (centímetro) y el peso corporal (kilogramo) que se registraron en el momento del inicio del esquema quimioterápico. El Índice de Masa Corporal (IMC:  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) se calculó ulteriormente con los valores recuperados de la talla y el peso corporal, y se estratificó como sigue: *Peso*

*insuficiente para la talla:*  $IMC < 18.5 \text{ kg.m}^{-2}$ ; *Peso suficiente para la talla:*<sup>35-36</sup>  $IMC$  entre  $18.5 - 24.9 \text{ kg.m}^{-2}$ ; y *Peso excesivo para la talla:*  $IMC \geq 25.0 \text{ kg.m}^{-2}$ ; respectivamente.

**Determinaciones hematobioquímicas:**

De las historias clínicas de los pacientes estudiados se recuperaron también los valores de las proteínas sanguíneas (hemoglobina:  $\text{g.L}^{-1}$  y albúmina:  $\text{g.L}^{-1}$ ), y los conteos de plaquetas y las subpoblaciones leucocitarias.<sup>33-34</sup> Con los valores recuperados de las proteínas sanguíneas y los conteos celulares se construyeron los índices celulares que se muestran en la Tabla 1. Los puntos de corte se establecen ante la posibilidad de que la enfermedad de base y/o el tratamiento citorreductor ocasionen la reducción en el tamaño del indicador hematobioquímico y/o la subpoblación leucocitaria y/o el índice correspondiente.

**Intention-to-treat:** El diseño del estudio comprendió la evaluación del indicador hematobioquímico a la conclusión del tratamiento citorreductor. En condiciones naturales, cabría esperar que *todos* los enfermos concluyeran la citorreducción. Sin embargo, el tratamiento antineoplásico suele interrumpirse por disímiles motivos. Previendo tal situación, los datos ausentes de las determinaciones hematobioquímicas en los pacientes que abandonaron el tratamiento (o en los que el tratamiento se interrumpió) fueron sustituidos por el valor determinado en condiciones basales.<sup>37</sup>

**Procesamiento de datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:**

Los datos demográficos, sanitarios, clínicos, antropométricos y hematobioquímicos de los pacientes estudiados fueron anotados en los formularios provistos por el diseño experimental de la investigación, e ingresados en un contenedor digital construido sobre EXCEL de OFFICE para WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos). Los datos se redujeron ulteriormente hasta estadígrafos de locación

(media), dispersión (desviación estándar) y agregación (frecuencias relativas | porcentajes) en dependencia del tipo de la variable.

Para cada determinación hematobioquímica se calcularon las razones de disparidades (del inglés OR por *Odds-Ratio*), junto con los correspondientes intervalos de confianza al 95 %, mediante maquinarias de regresión logística.<sup>38</sup> Brevemente, la razón de disparidades de un indicador especificado se construye como el cociente:

$$OR = \frac{\#Pacientes(QTP=1|X=1)}{\#Pacientes(QTP=1|X=0)}$$

Como se desprende de la ecuación presentada, el OR representa el cociente (léase también razón) entre el número de pacientes con un valor deseado del indicador ( $D = 1 | X \lesseqgtr c$  para una constante empleada como punto de corte en la dicotomización del indicador) respecto de aquellos con un valor “no deseado” del indicador ( $D = 0$ ) cuando la serie de estudio se restringe a aquellos que completan el tratamiento prescrito ( $QTP = 1$ ). Si valores mayores del indicador ( $X > c$ ) apuntan hacia el éxito terapéutico, entonces cabe esperar que  $OR > 1$ . Lo contrario también es cierto: si valores menores del indicador ( $X < c$ ) apuntan hacia el éxito terapéutico, entonces  $OR < 1$ . Es inmediato que  $OR = 1$  si los valores deseados del indicador fallan en señalar a aquellos pacientes que completan el tratamiento.

**Tratamiento de los valores perdidos:**

En cualquier trabajo de naturaleza retrospectiva pueden ocurrir valores perdidos.<sup>39</sup> En congruencia con ello, se hicieron previsiones para, por un lado, reducir al mínimo el número de valores perdidos durante la revisión de los registros clínicos y la transcripción en los formularios;

mientras que, por el otro, reemplazar los valores perdidos que pudieran ocurrir con estadígrafos de tendencia central como la media, la mediana y la moda, según el caso y el contexto.

**Tratamiento de los valores cero:** Los indicadores hematobioquímicos incluyen subpoblaciones leucocitarias como los monocitos<sup>40</sup> y los eosinófilos<sup>41</sup> cuyo tamaño (léase también número) en condiciones naturales suele ser “pequeño”, y en consecuencia, cercano al cero. Adicionalmente, la quimioterapia suele deprimir aún más los conteos de monocitos<sup>42</sup> y eosinófilos,<sup>43</sup> por lo que no sería desacostumbrado encontrar conteos ceros en la serie de estudio. Una vez corregidas las entradas para la presencia de valores perdidos, los conteos ceros de monocitos y eosinófilos se asumieron como tales en el análisis estadístico-matemático de los resultados.

**Consideraciones éticas:** Dada la naturaleza retrospectiva de la presente investigación, no se requirió la firma de un acto de consentimiento informado para la inclusión de los pacientes en la serie de estudio. Los datos recabados de los enfermos estudiados se custodiaron con apego a los principios de confidencialidad, discreción y anonimato. El protocolo de la investigación se presentó y se discutió ante, y fue aprobado por, el Consejo Científico y el Comité de Bioética del Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana (Cuba).

## RESULTADOS

La Tabla 2 muestra los valores basales (léase también: antes de la administración de la QTP) de las determinaciones hematobioquímicas hechas en los pacientes con CP. Los valores basales de hemoglobina y albúmina fueron menores que el punto de corte empleado en la dicotomización del indicador. Sin embargo, los conteos

promedio de monocitos y monocitos fueron mayores que el correspondiente punto de corte. De los índices celulares construidos, solo el valor promedio del índice Neutrófilos/Linfocitos superó el punto de corte predefinido.

Los estados preservados de las determinaciones hematobioquímicas se comportaron como sigue (en orden descendente): Leucocitos: *Entre* 5,000 – 10,000 células  $\times 10^{12}.L^{-1}$ : 82.6 %; Neutrófilos: *Entre* 3,000 – 9,000 células  $\times 10^9.L^{-1}$ : 68.8 %; Linfocitos: *Entre* 1,750 – 5,250 células  $\times 10^9.L^{-1}$ : 56.9 %; Plaquetas: *Entre* 150 – 400 células  $\times 10^{12}.L^{-1}$ : 56.0 %; Albúmina sérica:  $\geq 35.0 g.L^{-1}$ : 51.4 %; Monocitos: *Entre* 250 – 750 células  $\times 10^9.L^{-1}$ : 43.1 %; Eosinófilos: *Entre* 50 – 150 células  $\times 10^9.L^{-1}$ : 22.9 %; y Hemoglobina  $\geq$  Punto de corte: 21.1 %; respectivamente. A su vez, los estados preservados de los índices celulares construidos fueron los siguientes (también en orden descendente): Índice Hemoglobina/Plaquetas:  $< 0.6$ : 93.6 %; Índice Linfocitos/Monocitos:  $< 6.3$ : 89.9 %; Índice Monocitos/Linfocitos:  $\geq 0.262$ : 80.7 %; Índice Plaquetas/Linfocitos:  $\geq 150$ : 70.7 %; Índice Eosinófilos/Linfocitos:  $\geq 0.07$ : 43.1 %; Índice Neutrófilos/Linfocitos:  $< 3.0$ : 27.5 %; e Índice Eosinófilos/Monocitos:  $\geq 0.80$ : 11.0 %; respectivamente.

La tasa de completamiento de la quimioterapia citorreductora fue del 57.8 %.<sup>33-34</sup> La Tabla 3 muestra el número de los pacientes con CP en los que se completó la QTP prescrita, y que se presentaron con estados basales preservados de las determinaciones hematobioquímicas.

Tabla 2. Estado de las determinaciones hematobioquímicas completadas en los pacientes estudiados. Se muestran el promedio y la desviación estándar de la determinación. También se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de pacientes con estados preservados del indicador correspondiente.

Indicador	Hallazgos
Hemoglobina, g.L <sup>-1</sup>	118.2 ± 17.3
Hemoglobina ≥ Punto de corte	23 [21.1]
Albumina sérica, g.L <sup>-1</sup>	34.3 ± 3.7
Albumina sérica ≥ 35.0 g.L <sup>-1</sup>	56 [51.4]
Plaquetas, células x 10 <sup>12</sup> .L <sup>-1</sup>	389.7 ± 144.2
Plaquetas, células x 10 <sup>12</sup> .L <sup>-1</sup>	
• < 150	1 [ 0.9]
• Entre 150 – 400	61 [56.0]
• > 400	47 [43.1]
Índice Hemoglobina/Plaquetas	0.3 ± 0.2
Índice Hemoglobina/Plaquetas ≥ 0.6	7 [ 6.4]
Leucocitos, células x 10 <sup>12</sup> .L <sup>-1</sup>	11,710.2 ± 5,817.1
Leucocitos, células x 10 <sup>12</sup> .L <sup>-1</sup>	
• < 5,000	2 [ 1.8]
• Entre 5,000 – 15,000	90 [82.6]
• > 15,000	17 [15.6]
Neutrófilos, células x 10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup>	8,626.4 ± 5,281.6
Neutrófilos, células x 10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup>	
• < 3,000	1 [ 0.9]
• Entre 3,000 – 9,000	75 [68.8]
• > 9,000	33 [30.3]
Linfocitos, células x 10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup>	2,021.9 ± 984.2
Linfocitos, células x 10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup>	
• < 1,750	47 [43.1]
• Entre 1,750 – 5,250	61 [56.0]
• > 5,250	1 [ 0.9]
Monocitos, células x 10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup>	824.6 ± 420.1
Monocitos, células x 10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup>	
• < 250	5 [ 4.6]
• Entre 250 – 750	47 [43.1]
• > 750	57 [52.3]
Eosinófilos, células x 10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup>	246.4 ± 442.4
Eosinófilos, células x 10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup>	
• < 50	42 [38.5]
• Entre 50 – 150	25 [22.9]
• > 150	42 [38.5]
Índice Neutrófilos/Linfocitos	5.3 ± 4.3
Índice Neutrófilos/Linfocitos < 3.0	30 [27.5]
Índice Eosinófilos/Linfocitos	0.1 ± 0.2
Índice Eosinófilos/Linfocitos ≥ 0.07	47 [43.1]
Índice Linfocitos/Monocitos	3.3 ± 3.5
Índice Linfocitos/Monocitos < 6.3	98 [89.9]
Índice Eosinófilos/Monocitos	0.3 ± 0.4
Índice Eosinófilos/Monocitos ≥ 0.80	12 [11.0]
Índice Monocitos/Linfocitos	0.5 ± 0.3
Índice Monocitos/Linfocitos ≥ 0.262	88 [80.7]
Índice Plaquetas/Linfocitos	244.7 ± 164.8
Índice Plaquetas/Linfocitos > 150	77 [70.6]

Fuente: Registros del estudio.  
Tamaño de la serie: 109.

El completamiento de la QTP (expresado como el porcentaje de los pacientes con estados preservados de la correspondiente determinación hematobioquímica):

*Índice Eosinófilos/Monocitos*:  $\geq 0.80$ : 83.3 % ( $\chi^2 = 3.605$ ); *Índice Neutrófilos/Linfocitos*:  $< 3.0$ : 80.0 % ( $\chi^2 = 8.364$ ;  $p < 0.05$ ); *Linfocitos*: Entre 1,750 – 5,250 células  $\times 10^{12}.L^{-1}$ : 68.9 % ( $\chi^2 = 8.264$ ;  $p < 0.05$ ); *Índice Eosinófilos/Linfocitos*:  $\geq 0.07$ : 65.9 % ( $\chi^2 = 2.255$ ); *Leucocitos*: Entre 5,000 – 15,000 células  $\times 10^{12}.L^{-1}$ : 61.1 % ( $\chi^2 = 2.383$ ); *Hemoglobina*:  $\geq$  Punto de corte: 60.9 % ( $\chi^2 = 0.112$ ); *Índice Hemoglobina/Plaquetas*:  $< 0.6$ : 60.8 % ( $\chi^2 = 5.806$ ;  $p < 0.05$ ); *Neutrófilos*: Entre 3,000 – 9,000 células  $\times 10^{12}.L^{-1}$ : 60.0 % ( $\chi^2 = 1.413$ ); *Eosinófilos*: Entre 50 – 150 células  $\times 10^{12}.L^{-1}$ : 60.0 % ( $\chi^2 = 3.188$ ); *Plaquetas*: Entre 150 – 400 células  $\times 10^{12}.L^{-1}$ : 55.7 % ( $\chi^2 = 0.897$ ); *Monocitos*: Entre 250 – 750 células  $\times 10^{12}.L^{-1}$ : 55.3 % ( $\chi^2 = 1.129$ ); *Índice Linfocitos/Monocitos*:  $< 6.3$ : 55.1 % ( $\chi^2 = 2.894$ ); *Índice Monocitos/Linfocitos*:  $\geq 0.262$ : 53.4 % ( $\chi^2 = 3.607$ ); *Índice Plaquetas/Linfocitos*:  $\geq 150$ : 51.9 % ( $\chi^2 = 3.680$ ); y *Albúmina sérica*:  $\geq 35 g.L^{-1}$ : 42.9 % ( $\chi^2 = 6.624$ ;  $p < 0.05$ ); respectivamente.

Finalmente, la Figura 1 muestra los OR propios de cada determinación hematobioquímica (expresados como logaritmos naturales), y ordenados de manera decreciente. El índice Neutrófilos/Linfocitos (OR = 4.103; IC 95 %: 1.513 – 11.111;  $p < 0.05$ ), el conteo de Linfocitos (OR = 3.076; IC 95 %: 1.411 – 6.705;  $p < 0.05$ ), y la albúmina sérica (OR = 2.770; IC 95 %: 1.264 – 6.080;  $p < 0.05$ ) señalaron a los pacientes con mayores posibilidades de concluir la QTP cuando se presentaron al tratamiento citorreductor con valores preservados del indicador.

En contraposición con estos hallazgos, el índice Hemoglobina/Plaquetas se asoció con posibilidades disminuir de completar la QTP (OR = 0.108; IC 95 %: 0.012 – 0.927;  $p < 0.05$ ).

Se llama la atención sobre el comportamiento del conteo de eosinófilos, y por extensión, los índices celulares donde el conteo de eosinófilos ocupó el numerador, en la predicción del completamiento de la QTP, habida cuenta de la plausibilidad de los datos y la heterogeneidad demográfica y clínica de series de estudios como ésta, que resultan de estudios retrospectivos: Conteo de eosinófilos: OR = 1.485 (IC 95 %: 0.955 – 2.311;  $p = 0.079$ ); Índice Eosinófilos/Monocitos: OR = 4.151 (IC 95 %: 0.864 – 19.951;  $p = 0.076$ ); e Índice Eosinófilos/Linfocitos: OR = 1.816 (IC 95 %: 0.831 – 3.972;  $p = 0.135$ ); respectivamente.

## DISCUSIÓN

Este trabajo (junto con los otros dos precedentes) han examinado las características operacionales de determinaciones hematobioquímicas selectas hechas en pacientes atendidos por CP con fines descriptivos y predictivos. Como tales, estos trabajos examinan por primera vez, en la historia de la RCAN, el lugar de estas de estas determinaciones en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CP. De las determinaciones hematobioquímicas examinadas, 3 se destacaron por la capacidad de predecir el completamiento de la QTP.

Tabla 3. Asociaciones entre las determinaciones hematobioquímicas y el completamiento de la quimioterapia. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Albumina sérica $\geq 35 \text{ g.L}^{-1}$	Completado: 24 [69.6]	$\chi^2 = 6.624^{\ddagger}$ OR = 2.77 [1.264 – 6.080] <sup>‡</sup>
Hemoglobina $\geq$ Punto de corte	Completado: 14 [60.9]	$\chi^2 = 0.112$ OR = 1.175 [0.459 – 3.007]
Plaquetas: Entre 150 – 400	Completado: 34 [55.7]	$\chi^2 = 0.897$ OR = 1.061 [0.505 – 2.230]
Índice Hemoglobina/Plaquetas $\geq 0.6$	Completado: 1 [14.3]	$\chi^2 = 5.806^{\ddagger}$ OR = 0.108 [0.012 – 0.927] <sup>‡</sup>
Leucocitos: Entre 5,000 – 15,000	Completado: 55 [61.1]	$\chi^2 = 2.383$ OR = 0.523 [0.197 – 1.391]
Neutrófilos: Entre 3,000 – 9,000	Completado: 45 [60.0]	$\chi^2 = 1.413$ OR = 0.661 [0.297 – 1.470]
Linfocitos: Entre 1,750 – 5,250	Completado: 42 [68.9]	$\chi^2 = 8.264^{\ddagger}$ OR = 3.076 [1.411 – 6.705] <sup>‡</sup>
Monocitos: Entre 250 – 750	Completado: 26 [55.3]	$\chi^2 = 1.129$ OR = 0.890 [0.463 – 1.711]
Eosinófilos: Entre 50 – 150	Completado: 15 [60.0]	$\chi^2 = 3.188$ OR = 1.485 [0.955 – 2.311]
Índice Neutrófilos/Linfocitos $< 3.0$	Completado: 24 [80.0]	$\chi^2 = 8.364^{\ddagger}$ OR = 4.103 [1.513 – 11.111] <sup>‡</sup>
Índice Eosinófilos/Linfocitos $\geq 0.07$	Completado: 31 [65.9]	$\chi^2 = 2.255$ OR = 1.816 [0.831 – 3.972]
Índice Linfocitos/Monocitos $< 6.3$	Completado: 54 [55.1]	$\chi^2 = 2.894$ OR = 0.273 [0.056 – 0.831]
Índice Eosinófilos/Monocitos $\geq 0.80$	Completado: 10 [83.3]	$\chi^2 = 3.605$ OR = 4.151 [0.864 – 19.951]
Índice Monocitos/Linfocitos $\geq 0.262$	Completado: 47 [53.4]	$\chi^2 = 3.607$ OR = 0.358 [0.121 – 1.063]
Índice Plaquetas/Linfocitos $\geq 150$	Completado: 40 [51.9]	$\chi^2 = 3.680$ OR = 0.423 [0.174 – 1.031]

<sup>‡</sup>p < 0.05.

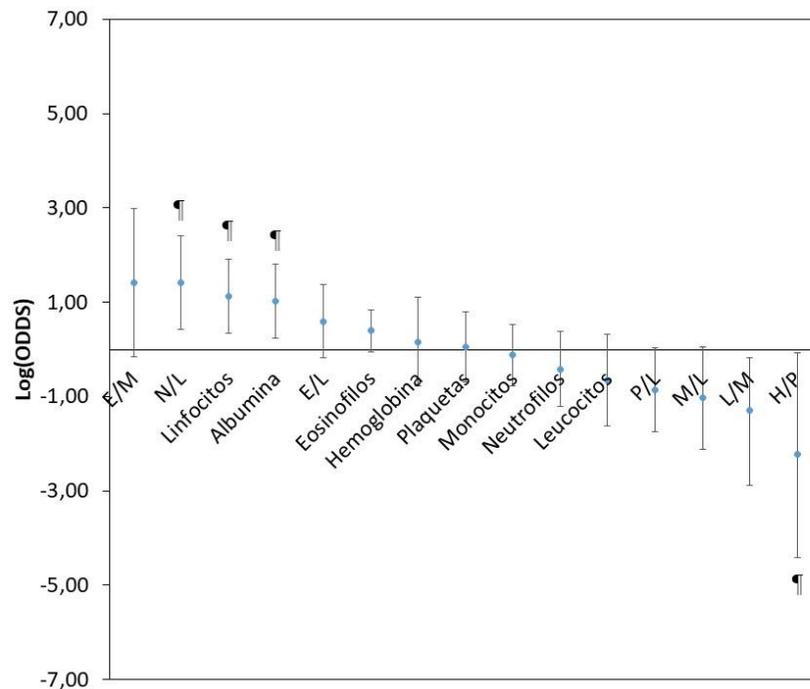
Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 109.

La albúmina sérica es un indicador reconocido tanto del estado nutricional del paciente con CP como de la respuesta al tratamiento citorreductor.<sup>44-45</sup> En la presente serie de estudio la hipoalbuminemia estaba presente en casi la mitad de los pacientes con CP. El 69.6 % de los pacientes con CP que se presentaron con una albúmina sérica  $\geq 35.0 \text{ g.L}^{-1}$  culminaron la QTP, en contraposición con solo el 45.2 % de aquellos con hipoalbuminemia basal. Los pacientes que se presentaron con valores preservados de la albúmina sérica tuvieron 2 veces más posibilidades de completar la

QTP. Más allá de las críticas que se le puedan hacer, la albúmina sérica indica, entre otros aspectos, la integridad de la maquinaria sintética hepática, la intensidad y la extensión de la respuesta inflamatoria tumoral, y el estado de la homeostasis de la economía, y la existencia de condiciones óptimas para la entrega de nutrientes al hígado y el aprovechamiento del nitrógeno dietético.<sup>46</sup>

Figura 1. Capacidad predictiva de las determinaciones hematobioquímicas del completamiento de la quimioterapia en los pacientes atendidos y tratados por cáncer de pulmón. Se muestra el logaritmo de las razones de disparidades propias de cada determinación, junto con los intervalos de confianza al 95 %. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo. Leyenda: E/M: Índice Eosinófilos/Monocitos. N/L: Índice Neutrófilos/Linfocitos. E/L: Índice Eosinófilos/Linfocitos. P/L: Índice Plaquetas/Linfocitos. M/L: Índice Monocitos/Linfocitos. L/M: Índice Linfocitos/Monocitos. H/P: Índice Hemoglobina/Plaquetas.



\* $p < 0.05$ .

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 109.

El índice Neutrófilos/Linfocitos exhibió las mayores posibilidades de completamiento de la QTP en el paciente con CP. El índice Neutrófilos/Linfocitos promedio fue de  $5.3 \pm 4.3$  en el presente estudio. El 27.5 % de la serie de estudio tenía valores preservados del índice en cuestión. El 80.0 % de aquellos pacientes con un índice Neutrófilos/Linfocitos  $< 3$  completaron la QTP. En contraste, la QTP se completó en solo el 49.0 % de los que se mostraron inicialmente con un índice  $> 3$ . Un paciente con CP que muestre valores basales (léase pre-tratamiento) preservados

del índice tiene 4 veces más posibilidades de culminar la QTP que otro con valores aumentados.

Varios estudios han evaluado las características operacionales del índice Neutrófilos/Linfocitos en el tratamiento y seguimiento del CP. Peng *et al.* (2015)<sup>47</sup> completaron una revisión sistemática seguida de meta-análisis de 12 estudios retrospectivos de 2,377 pacientes (*Hombres*: 60.5 %; *Edad promedio*:  $60.5 \pm 2.7$  años) atendidos por CP (*Carcinoma escamoso celular*: 28.6 %; *Adenocarcinoma*: 56.0 %; *Otros tipos*: 15.4 %; *Estadios III + IV*: 74.4

%). Los pacientes con un índice  $> 5$  mostraron la peor respuesta al tratamiento citorreductor prescrito.<sup>47</sup>

El índice Neutrófilos/Linfocitos representa un balance entre la destrucción tumoral y la progresión tumoral.<sup>27</sup> La neutrofilia concurrente con linfopenia se asocian independientemente con un peor pronóstico en el CP.<sup>27</sup> En el presente estudio, la neutrofilia estaba presente en el 30.3 %, mientras que la linfopenia afectaba al 43.1 % de los enfermos. La neutrofilia es una característica propia de la inflamación asociada al cáncer, y los neutrófilos son responsables por la producción de citoquinas y la supresión de los linfocitos T citotóxicos, eventos que, a su vez, promueven la progresión del tumor y la diseminación metastásica.<sup>27</sup> En contraste con ello, la linfopenia refleja la afectación de la respuesta inmune adaptativa mediada-por-células que solo hace facilitar la progresión y el crecimiento tumorales.<sup>27</sup>

Como extensión del hallazgo anterior, el conteo de Linfocitos también fue un indicador del completamiento de la QTP. La mitad más uno de los pacientes con CP se presentaron con conteos preservados de Linfocitos. Además, el 68.9 % de los pacientes con un conteo preservado de Linfocitos completaron la QTP. Como se ha dicho más arriba, el número de linfocitos indica el estado de la respuesta inmune adaptativa mediada-por-células y la capacidad de movilizar células T hacia la lesión tumoral para inmovilizarla, contenerla y eventualmente destruirla.<sup>48</sup> Un conteo reducido de linfocitos señalaría a aquellos pacientes en riesgo de fracasos terapéuticos. Por consiguiente, la aparición en la periferia de un número creciente de linfocitos apuntaría hacia una respuesta tumoral efectiva. En tal sentido, se ha de destacar que no se presentaron casos de linfocitosis en la serie de estudio (excepción hecha de un solo hallazgo). Aun así, conteos incluso preservados de linfocitos se asociaron con

una posibilidad 4 veces mayor de culminar la QTP respecto de aquellos en situación de linfopenia.

El índice Hemoglobina-Plaquetas se asoció negativamente con el completamiento de la QTP. Solo el 7.3 % de los pacientes se presentó a la QTP con valores  $\geq 0.6$  del índice Hemoglobina/Plaquetas. El índice Hemoglobina/Plaquetas promedio fue de  $0.3 \pm 0.2$  en la serie de estudio. La tasa de completamiento de la QTP fue solo del 14.3 % en los pacientes con valores preservados del índice. Por el contrario, la QTP se completó en el 60.8 % de aquellos que se presentaron con valores  $< 0.6$  (OR: 0.108;  $p < 0.05$ ).

El índice Hemoglobina/Plaquetas ha sido propuesto como un indicador del *status* de oxigenación tisular del paciente, y la patencia vascular, en situaciones de inflamación.<sup>49</sup> En condiciones naturales se anticiparía un índice Hemoglobina/Plaquetas  $\geq 0.6$ .<sup>49</sup> Se hubiera esperado entonces que la tasa de completamiento de la QTP hubiera sido mayor en los pacientes con un índice  $\geq 0.6$ . Valores menores del índice apuntarían hacia inflamación local o sistémica exacerbada, inmunosupresión, hipoxia y daño vascular.<sup>49</sup> No fue objetivo del presente estudio explicar las causas de los hallazgos descritos a la conclusión de la ventana de observación del mismo. Solo se podría especular que el completamiento de la QTP ocurre en un microambiente dominado por la anemia y la plaquetopenia.

No se tienen antecedentes del uso del índice Hemoglobina/Plaquetas en el CP. El índice Hemoglobina/Plaquetas se ha empleado en el diagnóstico diferencial del cáncer colorrectal respecto de otras lesiones benignas del marco cólico. Mo *et al.* (2020)<sup>50</sup> reportaron valores elevados del índice en pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal. Los valores elevados del índice Hemoglobina-Plaquetas se asociaron con la progresión tumoral y la metástasis linfática.<sup>50</sup> Por el contrario, Hu *et al.*

(2019)<sup>51</sup> encontraron valores disminuidos de este índice en los pacientes atendidos también con cáncer colorrectal. Tales discrepancias pudieran explicarse (en parte) por la naturaleza del estudio y las características clínico-sanitarias de los pacientes.

La hemoglobina ha sido un indicador empleado históricamente en el seguimiento del paciente con CP para decidir el inicio, la continuidad y la interrupción de la QTP. Laurie *et al.* (2006)<sup>52</sup> estudiaron prospectivamente la respuesta citorreductora de 130 pacientes (*Tiempo medio de supervivencia*:  $18.1 \pm 2.8$  meses; IC 95 %: 14.8 – 25.1 meses). Una hemoglobina  $< 100 \text{ g.L}^{-1}$  se trasladó a la interrupción de la citorreducción.<sup>52</sup> En la experiencia documentada de los autores del presente trabajo (y los otros citados), la anemia afectó a más de las tres cuartas partes de la serie de estudio, lo que reflejaría el impacto de la enfermedad tumoral sobre la actividad de la MO y la eritropoyesis. Sin embargo, el completamiento de la QTP fue independiente de la hemoglobina basal.

El conteo de plaquetas tampoco señaló a los pacientes que completaron la QTP. No se encontraron pacientes con plaquetopenia (excepción hecha de un solo caso), y la serie de estudio se distribuyó a partes iguales entre aquellos con conteos preservados de plaquetas y los que se presentaron con trombocitosis. Zhang & Ran (2015)<sup>53</sup> completaron un meta-análisis de 12 estudios clínicos con 5,884 pacientes para evaluar el completamiento del conteo de plaquetas en el tratamiento y seguimiento del CP. Conteos elevados de plaquetas (consistentes con estados de trombocitosis) se asociaron con los peores resultados terapéuticos y una mayor progresión tumoral.<sup>53</sup>

Merece destacarse en este ensayo el comportamiento predictivo del conteo de eosinófilos, y de los índices construidos con este indicador. Los eosinófilos actúan como células inmunocompetentes en ambas ramas

innata y adaptativa de la respuesta inmune.<sup>54</sup> Así, los eosinófilos podrían involucrarse en la respuesta inmune que el huésped desarrolla contra las células tumorales, y serían capaces de liberar moléculas con efecto tumoricida.<sup>55</sup> En consecuencia, la constatación de eosinofilia en el paciente con CP podría trasladarse a mejores respuestas citorreductoras y pronósticos.<sup>56</sup> En el presente estudio, la tercera parte de los pacientes con CP se presentaron con eosinofilia en el momento de la administración de la QTP. Conteos superiores de eosinófilos se trasladaron a posibilidades mayores de completamiento de la QTP (OR = 1.485;  $p = 0.079$ ): un hallazgo notable si se tiene en cuenta la heterogeneidad clínica y sanitaria de los pacientes estudiados y la naturaleza retrospectiva de la investigación.

De forma similar, los índices Eosinófilos/Monocitos y Eosinófilos/Linfocitos se asociaron con posibilidades superiores de completamiento de la QTP en medio de la heterogeneidad clínica y sanitaria del estudio. Un índice Eosinófilos/Monocitos  $\geq 0.80$  incrementó en 4 veces la posibilidad del paciente con CP de completar la QTP (OR = 4.151;  $p = 0.076$ ). Se ha de señalar que el 83.0 % de los pacientes estudiados se presentaron con valores elevados de este índice. No se tienen evidencias sobre el empleo del índice Eosinófilos/Monocitos en el tratamiento citorreductor del CP. El índice Eosinófilos/Monocitos representaría el resultado del balance entre la síntesis de cortisol en respuesta a la actividad de la ACTH, y la producción de estrógenos como resultado de la estimulación por la FSH.<sup>57-58</sup> El número de eosinófilos en la periferia varía de acuerdo con el patrón de liberación de la ACTH, y decae en respuesta al cortisol plasmático mediante el atrapamiento en el bazo y los pulmones. Similarmente, los monocitos varían en número en respuesta a

la estimulación con FSH y son inhibidos por los estrógenos.<sup>57-58</sup>

También se constataron tendencias positivas hacia el completamiento de la QTP en los pacientes con un índice Eosinófilos/Linfocitos elevado (OR = 1.816;  $p = 0.135$ ). No se tienen tampoco evidencias sobre el uso del índice Eosinófilos/Linfocitos en el tratamiento citorrreductor del CP. Como se ha apuntado en los párrafos precedentes, es probable que la presencia en la periferia de conteos aumentados de eosinófilos y linfocitos indique una mejor capacidad del huésped para responder ante la agresión tumoral en el cáncer de mama.<sup>48,54-56,59</sup> También se ha reportado que un índice Eosinófilos/Linfocitos elevado se asoció con una mayor supervivencia de las pacientes tratadas por cáncer del cuello uterino.<sup>60</sup>

## CONCLUSIONES

En medio de la heterogeneidad clínica y sanitaria de la serie de estudio, propia de la naturaleza retrospectiva de la investigación, la albúmina sérica, el conteo de linfocitos y el índice Neutrófilos/Linfocitos señalaron a los pacientes con CP que mostraron posibilidades aumentadas de completamiento del esquema QTP. Por su parte, el Índice Hemoglobina/Plaquetas se asoció con posibilidades disminuidas para concluir la QTP.

## CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Los autores participaron a partes iguales en el diseño y completamiento del presente ensayo, la recolección y el análisis de las referencias, y la redacción del presente texto.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada en el procesamiento estadístico-matemático de los resultados, y la puesta a punto del presente trabajo.

## SUMMARY

**Rationale:** Nutritional status of the patient might determine completion of the proposed cytoreducing chemotherapy (CTP) scheme for lung cancer (LC). **Objective:** To assess the predictive capability of completion of the proposed cytoreducing CTP scheme for LC of selected hematobiochemical indicators of nutritional status. **Study location:** Institute of Oncology and Radiobiology (INOR) in Havana city (Cuba). **Study design:** Retrospective, analytical. **Study serie:** One-hundred-and-nine patients (Males: 65.1 %; Average age:  $63.3 \pm 9.6$  years; Ages  $\geq 60$  years: 67.0 %) that were diagnosed (Adenocarcinoma: 61 %; Epidermoid carcinoma: 29 %; Non-small cells lung cancer: 7 %; Others: 2 %) with, and assisted (Carboplatin/Gemcitabine, Carboplatin/Taxol, Cisplatin/Etopoxide) for, LC at the INOR between the years 2017 – 2018. Completion rate of cytoreducing CTP was 57.8 %. **Methods:** Basal (before chemotherapy treatment) values of blood proteins, platelets counts, and leukocytes counts were retrieved from the clinical charts of LC patients. Cells counts were in turn used in the construction of selected indexes of nutritional status of LC patients. Possibilities of the completion of the proposed cytoreducing scheme were estimated from the corresponding odds-ratios. **Results:** Preserved states of examined hematobiochemical indicators of the nutritional status behaved as follows (in descending order): Leukocytes: Entre 5,000 – 10,000 cells  $\times 10^{12}.L^{-1}$ : 82.6 %; Neutrophils: Between 3,000 – 9,000 cells  $\times 10^9.L^{-1}$ : 68.8 %; Lymphocytes: Between 1,750 – 5,250 cells  $\times 10^9.L^{-1}$ : 56.9 %; Platelets: Between 150 – 400 cells  $\times 10^{12}.L^{-1}$ : 56.0 %; Serum albumin  $\geq 35.0$  g. $L^{-1}$ : 51.4 %; Monocytes: Between 250 – 750 cells  $\times 10^9.L^{-1}$ : 43.1 %; Eosinophils: Between 50

– 150 cells  $\times 10^9.L^{-1}$ : 22.9 %; and Hemoglobin  $\geq$  Cutoff value: 21.1 %; respectively. In turn, preserved states of the constructed cell indexes were as follows (in descending order): Hemoglobin/Platelets  $< 0.6$ : 93.6 %; Lymphocytes/Monocytes  $< 6.3$ : 89.9 %; Monocytes/Lymphocytes  $\geq 0.262$ : 80.7 %; Platelets/Lymphocytes  $\geq 150$ : 70.7 %; Eosinophils/Lymphocytes  $\geq 0.07$ : 43.1 %; Neutrophils/Lymphocytes  $< 3.0$ : 27.5 %; and Eosinophils/Monocytes  $\geq 0.80$ : 11.0 %; respectively. OR [95 % IC] proper of each indicator were as follows (in descending order): Eosinophils/Monocytes: 4.15 [0.86 – 19.95]; Neutrophils/Lymphocytes: 4.10 [1.51 – 11.11];  $p < 0.05$ ; Lymphocytes: 3.07 [1.39 – 6.74];  $p < 0.05$ ; Serum albumin: 2.77 [1.26 – 6.08];  $p < 0.05$ ; Eosinophils/Lymphocytes: 1.82 [0.83 – 3.97]; Eosinophils: 1.49 [0.95 – 2.31]; Leukocytes: 1.38 [0.08 – 22.62]; Hemoglobin: 1.17 [0.46 – 3.01]; Platelets: 1.061 [0.505 – 2.230]; Monocytes: 0.890 [0.463 – 1.711]; Neutrophils: 0.661 [0.297 – 1.470]; Leukocytes: 0.523 [0.197 – 1.391]; Platelets/Lymphocytes: 0.42 [0.17 – 1.03]; Monocytes/Lymphocytes: 0.36 [0.12 – 1.06]; Lymphocytes/Monocytes: 0.27 [0.06 – 0.83]; and Hemoglobin/Platelets: 0.108 [0.012 – 0.927]; respectively.

**Conclusions:** Lymphocytes count and Neutrophils/Lymphocytes index pointed to those LC patients with significant possibilities of completion of CTP. Serum albumin also identified those patients with increased possibilities for completing CTP. Hemoglobin/Platelets index was associated with reduced possibilities for concluding CTP.

**Bermúdez Abreut K, Díaz Molina M, Álvarez Arzola R.** On the predictive capacity of selected markers of nutritional status of patients assisted for lung cancer. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2023;33(2):334-352. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

*Subject headings:* Lung cancer / Chemotherapy / Nutritional assessment.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bironzo P, Di Maio M. A review of guidelines for lung cancer. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 13):S1556-S1563. Disponible en: <http://doi:10.21037/jtd.2018.03.54>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
2. Visconti R, Morra F, Guggino G, Celetti A. The between now and then of lung cancer chemotherapy and immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2017;18(7):1374. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms18071374>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
3. Rosell R, Taron M, Massuti B, Mederos N, Magri I, Santarpia M, Sanchez JM. Predicting response to chemotherapy with early-stage lung cancer. *Cancer J* 2011;17:49-56.
4. Broët P, Camilleri-Broët S, Zhang S, Alifano M, Bangarusamy D, Battistella M; *et al.* Prediction of clinical outcome in multiple lung cancer cohorts by integrative genomics: Implications for chemotherapy selection. *Cancer Res* 2009;69:1055-62.
5. Degens JH, Dingemans AMC, Willemsen AC, Gietema HA, Hurkmans DP, Aerts JG; *et al.* The prognostic value of weight and body composition changes in patients with non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;12: 657-64.
6. Kiss N, Isenring E, Gough K, Krishnasamy M. The prevalence of weight loss during (chemo)radiotherapy treatment for lung cancer and associated patient-and treatment-related factors. *Clin Nutr* 2014;33:1074-80.

7. Shepshelovich D, Xu W, Lu L, Fares A, Yang P, Christiani D; *et al.* Body mass index (BMI), BMI change, and overall survival in patients with SCLC and NSCLC: A pooled analysis of the international lung cancer consortium. *J Thorac Oncol* 2019;14:1594-607.
8. Wang X, Jiang R, Li K. Prognostic significance of pretreatment laboratory parameters in combined small-cell lung cancer. *Cell Biochem Biophys* 2014;69: 633-40.
9. Neel DR, McClave S, Martindale R. Hypoalbuminaemia in the perioperative period: Clinical significance and management options. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011;25:395-400. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.bpa.2011.07.006>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
10. Nipper CA, Lim K, Riveros C, Hsu E, Ranganathan S, Xu J; *et al.* The association between serum albumin and post-operative outcomes among patients undergoing common surgical procedures: An analysis of a multi-specialty surgical cohort from the national surgical quality improvement program (NSQIP). *J Clin Med* 2022;11 (21):6543. Disponible en: <http://doi:10.3390/jcm11216543>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
11. Yang N, Han X, Yu J, Shu W, Qiu F, Han J. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score and neutrophil-to-lymphocyte ratio are novel significant prognostic factors for patients with small-cell lung cancer undergoing chemotherapy. *J Cancer Res Ther* 2020;16:1134-9.
12. Piskorz L, Lesiak T, Brocki M, Klimek-Piskorz E, Smigielski J, Misiak P, Jablonski S. Biochemical and functional indices of malnutrition in patients with operable, non-microcellular lung cancer. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2011;26: 1025-32.
13. Miura K, Hamanaka K, Koizumi T, Kitaguchi Y, Terada Y, Nakamura D; *et al.* Clinical significance of preoperative serum albumin level for prognosis in surgically resected patients with non-small cell lung cancer: comparative study of normal lung, emphysema, and pulmonary fibrosis. *Lung Cancer* 2017; 111:88-95.
14. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9:1-16.
15. Wildes TJ, DiVita Dean B, Flores CT. Myelopoiesis during solid cancers and strategies for immunotherapy. *Cells*, 2021;10(5):968. Disponible en: <http://doi:10.3390/cells10050968>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
16. Fernández Vallone VB, Hofer EL, Choi H, Bordenave RH, Batagelj E, Feldman L; *et al.* Behaviour of mesenchymal stem cells from bone marrow of untreated advanced breast and lung cancer patients without bone osteolytic metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2013;30:317-32.
17. Alexandrakis MG, Passam FH, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, Kyriakou DS, Bouros D. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respir Med* 2002;96: 553-8.

18. Huang Y, Wei S, Jiang N, Zhang L, Wang S, Cao X; *et al.* The prognostic impact of decreased pretreatment haemoglobin level on the survival of patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18:1-15.
19. Chong'an X, Yan G, Lin L, Lili X, Shu L. Impact of anemia on chemotherapy efficacy and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Chinese J Lung Cancer* 2010;13(10):968-74. Disponible en: <http://doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2010.10.07>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
20. Shitara K, Matsuo K, Oze I, Mizota A, Kondo C, Nomura M; *et al.* Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:301-7.
21. Yuan Y, Zhong H, Ye L, Li Q, Fang S, Gu W, Qian Y. Prognostic value of pretreatment platelet counts in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Med* 2020;20: 1-11.
22. Ganti AK, Loberiza FR, Kessinger A. Factors affecting bone marrow toxicity following administration of carboplatin and paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2010; 30:1365-9.
23. Zhou JG, Tian X, Cheng L, Zhou Q, Liu Y, Zhang Y; *et al.* The risk of neutropenia and leukopenia in advanced non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib: A prisma-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2015;94(40):e1719. Disponible en: <http://doi:10.1097/MD.000000000000017>
19. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
24. Hart L, Ogbonnaya A, Boykin K, Deyoung K, Bailey R, Heritage T; *et al.* Burden of chemotherapy-induced myelosuppression among patients with extensive-stage small cell lung cancer: A retrospective study from community oncology practices. *Cancer Med* 2023; 12:10020-30.
25. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity* 2019;51(1):27-41. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.immuni.2019.06.025>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
26. Gao W, Liu Q, Zhou Y, Yang M, Yu Y. The predictive model construction for immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients receiving immunotherapy. *Technol Cancer Res Treatment* 2023;22: 15330338231206705. Disponible en: <http://doi:10.1177/15330338231206705>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
27. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23(7): 3636. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms23073636>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
28. Huang Z, Wu L, Hou Z, Zhang P, Li G, Xie J. Eosinophils and other peripheral blood biomarkers in glioma grading: A preliminary study. *BMC Neurol* 2019; 19:1-11.

29. Wang L, Long W, Li PF, Lin YB, Liang Y. An elevated peripheral blood Monocyte-to-Lymphocyte ratio predicts poor prognosis in patients with primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma. *PLoS One* 2015;10(5): e0126269. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0126269>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
30. Zhang H, Gao L, Zhang B, Zhang L, Wang C. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2016;6(1): 22618. Disponible en: <http://doi:10.1038/srep22618>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
31. Jin J, Yang L, Liu D, Li WM. Prognostic value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Technol Cancer Res Treat* 2021;20: 1533033820983085. Disponible en: <http://doi:10.1177/1533033820983085>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
32. Ryu JH, Ko HJ, Shim JR, Lee TB, Yang KH, Lee JH; *et al.* (2020). Eosinophil-to-monocyte ratio is an excellent predictor of acute cellular rejection in pancreas transplant alone recipients. *Clin Transplant* 2020;34(3):e13785. Disponible en: <http://doi:10.1111/ctr.13785>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
33. Bermúdez Abreut K, Díaz Molina M, Álvarez Arzola R. Sobre el estado nutricional de los pacientes con cáncer de pulmón sujetos de quimioterapia citorreductora. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2023;33:74-90.
34. Bermúdez Abreut K, Díaz Molina M, Álvarez Arzola R. Sobre la influencia de la quimioterapia citorreductora en el estado nutricional de los pacientes con cáncer de pulmón. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2023;33(2):307-333.
35. Weiner JS, Lourie JA. Human biology. A guide to field methods. International Biological Program. Handbook number 9. Blackwell Scientific Publications. Oxford: 1969.
36. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Second Edition. Human Kinetics Books. Champaign [Illinois]: 1991. pp 44-47.
37. Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res* 2011;2(3): 109-12. Disponible en: <http://doi:10.4103/2229-3485.83221>. Fecha de última visita: 27 de Marzo del 2024.
38. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. John Wiley & Sons. New York: 2013.
39. Pigott TD. A review of methods for missing data. *Educ Res Eval* 2001;7: 353-83.
40. Kullo IJ, Hensrud DD, Allison TG. Comparison of numbers of circulating blood monocytes in men grouped by body mass index (< 25, 25 to < 30, ≥ 30). *Am J Cardiol* 2002;89:1441-43.
41. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, Ofenheimer A, Schrott A, Urban MH; *et al.* Blood eosinophil count in the general population: Typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020;55: 1901874. Disponible en: <http://doi:10.1183/13993003.01874-2019>. Fecha de última visita: 27 de Marzo del 2024.
42. Ouyang W, Liu Y, Deng D, Zhou F, Xie C. The change in peripheral blood monocyte count: A predictor to make the management of chemotherapy-induced

- neutropenia. *J Cancer Res Ther* 2018; 14(Suppl 3):S565-S570.
43. Onesti CE, Josse C, Boulet D, Thiry J, Beaumecker B, Bours V, Jerusalem G. Blood eosinophilic relative count is prognostic for breast cancer and associated with the presence of tumor at diagnosis and at time of relapse. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1761176. Disponible en: <http://doi:10.1080/2162402X.2020.1761176>. Fecha de última visita: 27 de Marzo del 2024.
44. Ikeda S, Yoshioka H, Ikeo S, Morita M, Sone N, Niwa T; *et al.* Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *BMC Cancer* 2017;17:1-8.
45. Li P, Li J, Lai Y, Wang Y, Wang X, Su J, Che G. Perioperative changes of serum albumin are a predictor of postoperative pulmonary complications in lung cancer patients: A retrospective cohort study. *J Thorac Dis* 2018;10(10):5755-63. Disponible en: <http://doi:10.21037/jtd.2018.09.113>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
46. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: A new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016;9: 229-55.
47. Peng B, Wang Y-H, Liu Y-M, Ma L-X. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: A systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:3098-106.
48. Huang H, Li L, Luo W, Yang Y, Ni Y, Song T; *et al.* Lymphocyte percentage as a valuable predictor of prognosis in lung cancer. *J Cell Mol Medicine* 2022;26: 1918-31.
49. Yilmaz B, Somay E, Topkan E, Yilmaz B, Somay E, Topkan E, Kucuk A, Pehlivan B, Selek U. The predictive value of pretreatment hemoglobin-to-platelet ratio on osteoradionecrosis incidence rates of locally advanced nasopharyngeal cancer patients managed with concurrent chemoradiotherapy. *BMC Oral Health* 2023;23(1):231. Disponible en: <http://doi:10.1186/s12903-023-02937-9>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
50. Mo CJ, Hu ZJ, Qin SZ, Chen HP, Huang L, Li S, Cao Z. Diagnostic value of platelet- lymphocyte ratio and hemoglobin- platelet ratio in patients with rectal cancer. *J Clin Lab Analysis* 2020; 34(4):e23153. Disponible en: <http://doi:10.1002/jcla.23153>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
51. Hu Z, Tan S, Chen S, Qin S, Chen H, Huang Z; *et al.* Diagnostic value of hematological parameters platelet to lymphocyte ratio and hemoglobin to platelet ratio in patients with colon cancer. *Clin Chim Acta* 2019;501:48-52.
52. Laurie SA, Jeyabalan N, Nicholas G, MacRae R, Dahrouge S. Association between anemia arising during therapy and outcomes of chemoradiation for limited small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1(2):146-51. Disponible en: [http://doi:10.1016/s1556-0864\(15\)31530-6](http://doi:10.1016/s1556-0864(15)31530-6). Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
53. Zhang X, Ran Y. Prognostic role of elevated platelet count in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:5379-87.

54. Sibille A, Corhay JL, Louis R, Ninane V, Jerusalem G, Duysinx B. Eosinophils and Lung Cancer: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):5066. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms23095066>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
55. Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, Lucarini V, Marone G, Mattei F; *et al.* Eosinophils: The unsung heroes in cancer? *Oncoimmunology* 2018;7(2): e1393134. Disponible en: <http://doi:10.1080/2162402X.2017.1393134>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
56. Simon SC, Utikal J, Umansky V. Opposing roles of eosinophils in cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68: 823-33. Disponible en: <http://doi:10.1007/s00262-018-2255-4>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.
57. Beishuizen A, Vermes I. Relative eosinophilia (Thorn test) as a bioassay to judge the clinical relevance of cortisol values during severe stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3400-1.
58. Pelekanou V, Kampa M, Kiagiadaki F, Deli A, Theodoropoulos P, Agrogiannis G; *et al.* Estrogen anti-inflammatory activity on human monocytes is mediated through cross-talk between estrogen receptor ER $\alpha$ 36 and GPR30/GPER1. *J Leukoc Biol* 2016; 99:333-47.
59. Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJ. Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer. *Cancer* 1983;52:126-30.
60. Holub K., Biete A. Impact of systemic inflammation biomarkers on the survival outcomes of cervical cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2019;21:836-44. Disponible en: <http://doi:10.1007/s12094-018-1991-4>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2024.