



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
“DR ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”**

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**ÍNDICES NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y PLAQUETA/LINFOCITO COMO
FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES
CON CÁNCER DE ESTÓMAGO EN SOLCA 2010 – 2018.**

TÍTULO ACADÉMICO:

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR:

JAIME ANDRÉS HIDALGO ENRÍQUEZ

TUTOR:

MSC. DRA. LOURDES GONZÁLEZ-LONGORIA BOADA

SAMBORONDÓN, SEPTIEMBRE 2020



APROBACIÓN DEL TUTOR

Samborondón, septiembre del 2020.

Yo, Lourdes González-Longoria Boada, tutora de tesis del trabajo de investigación del tema "Índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito como factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cáncer de estómago en SOLCA 2010 – 2018" presentado por el alumno Jaime Andrés Hidalgo Enríquez, egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo de titulación ha sido revisado de acuerdo con los lineamientos establecidos y reúne los criterios técnicos y científicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos suficientes para ser evaluado por el jurado examinador designado por el Consejo de Facultad de Medicina "Enrique Ortega Moreira", de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de febrero 2019 a agosto 2020 a partir de la base de datos otorgada con autorización por parte del departamento de docencia e investigación de SOLCA matriz Guayaquil; bajo mi dirección.



**Dra. Lourdes Beatriz
González Longoria Boada**
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA
MAESTRO OJA
Reg. San. E.S.P.
Libro 1 "U" Folio 2 No. 3
DPE @ 066837994

Dra. Lourdes González-Longoria Boada

Médico, especializado en Oncología

DEDICATORIA.

A Dios, por la maravillosa familia que me otorgó, porque me ha permitido llegar con salud e integridad física y mental hasta este día. Cada día que me despierto y tengo la oportunidad de respirar una vez más, cierro los ojos y agradezco por este gran regalo, la vida.

A mi madre, la persona que más amo en esta vida, mi más grande fan, por enseñarme desde muy pequeño que perseverar a pesar de grandes dificultades, es lo que nos permite llegar al éxito. Por enseñarme valores importantes que los requiere toda persona y más aún un médico como lo son el respeto, la humildad, la honestidad, la empatía. Por ser quien trabajó arduamente por darnos un hogar digno, en donde no faltara alimento en la mesa y quiso permitirnos la mejor educación. Quien me enseñó el significado de valentía, al ser ella quien luchó contra una enfermedad tan letal como lo es el cáncer y que para mí se convirtió en vencedora el día que volvió a sonreír ante el triste panorama y me dijo ya sin lágrimas en sus ojos “No soy la primera, ni la última persona a la que le ocurre esto. Vamos a seguir cada quien con sus planes como los teníamos previsto hasta ahora. Haré mi tratamiento y llevaremos nuestra vida lo más normal posible. Hay que sonreír a la vida”. Mi madre fue una mujer muy humilde, llena de grandes valores, muy trabajadora. Dejó aportando su granito de arena en este mundo y un gran legado para quienes la conocimos. En su memoria tomé el valor necesario para realizar este trabajo de investigación.

A mi padre, por demostrarme que el arduo trabajo, tarde o temprano da frutos. Que a pesar de las barreras que te pone la vida, no hay que bajar la cabeza, sino seguir hasta conseguir nuestras metas por muy difícil que parezcan. Mi padre ha sido mi mayor ejemplo de que las personas podemos cambiar y ser mejores cada día. En conjunto a mi madre, me demostró que ser conformista no es una buena opción.

A mi hermano Elder, por haberme brindado sus más brillantes consejos, por enseñarme a cultivar mi paciencia y con quien he tenido que luchar hasta el cansancio en los más duros momentos y también sonreír al máximo por nuestros triunfos. A mi hermano Anthony, mi compañero de juegos, quien a pesar de su edad, ha sido quien me ha enseñado a conservar la calma, para quien he sido un buen ejemplo y será mi futuro gran colega.

A los grandes amigos que la vida me ha permitido encontrar, porque con el apoyo mutuo que he tenido con cada uno ellos, esta carrera se convirtió en toda una aventura. Amigos que aprecio un montón y que me enseñaron a valorar una amistad de calidad. A Krys, mi mejor amiga, por ayudarme a crecer y por acompañarme todos los días con mucha paciencia en esta carrera, con quien he tenido que vivir duros y difíciles días, así como momentos increíbles cargados de felicidad. A Anita, una hermana más que me regaló la vida y esta carrera, quien siempre ha estado con las vibras más positivas incluso en días difíciles.

RECONOCIMIENTO Y AGRADECIMIENTO.

La realización de este trabajo de titulación fue posible, en primer lugar gracias a los directivos del Hospital SOLCA Guayaquil por abrirme las puertas de la institución de manera que pude acceder a la extensa base de datos de sus pacientes que fueron de gran utilidad en mi investigación. Al igual que todos directivos que conforman la facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo por brindarme su atención en todo proceso de titulación.

A mi tutora de tesis, la Dra. Lourdes González-Logoria, por apoyarme y motivarme desde el momento en el que le presenté mis primeras ideas sobre esta investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
1. Capítulo 1	3
1.1. Antecedentes.	3
1.2. Planteamiento del Problema.	6
1.3. Justificación.	7
1.4. Objetivo general.	9
1.5. Objetivos específicos.	9
1.6. Hipótesis.	9
2. Capítulo 2: Marco teórico.	10
2.1. Cáncer.	10
2.2. Cáncer de estómago.	12
2.2.1. Factores de riesgo.	12
2.2.2. Lesiones precursoras:	15
2.2.3. Tipos de tumor:	16
2.2.4. Presentación clínica.	18
2.2.5. Diagnóstico.	18
2.2.6. Estadificación.	20
2.2.7. Tratamiento.	21
2.2.8. Factores pronósticos.	23
2.3. Índices hematológicos.	24
3. Capítulo 3: Metodología.	28
3.1. Diseño de Investigación.	28
3.1.1. Lugar de investigación.	28
3.1.2. Diseño.	28
3.1.3. Operacionalización de variables.	28
3.2. Población y muestra.	36

3.2.1. Población.	36
3.2.2. Muestra.	36
3.2.3. Criterios de inclusión.	37
3.2.4. Criterios de exclusión.	37
3.3. Métodos e instrumentos.	38
3.3.1. Procedimiento.	38
3.3.2. Recursos humanos y cronograma de actividades.	38
3.3.3. Recursos materiales.	38
3.3.4. Análisis de datos.	39
3.4. Aspectos éticos y legales.	39
4. Capítulo 4: Análisis y discusión de resultados.	42
4.1. Análisis de resultados.	42
4.2. Discusión de resultados.	60
5. Capítulo 5: Conclusiones y recomendaciones.	66
5.1. Conclusiones.	66
5.2. Recomendaciones.	68
Referencias Bibliográficas.	69
ANEXOS	78

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables _____	28-36
Tabla 2. Características Epidemiológicas y Demográficas _____	45
Tabla 3. Principales características tumorales _____	47
Tabla 4. Frecuencia y porcentajes de tratamientos de los pacientes ingresados. _____	48
Tabla 5. Perfil de supervivencia de los pacientes evaluados. _____	49
Tabla 6. Puntos de corte con mayor sensibilidad que compromete la especificidad debido a la pobre confiabilidad de los índices. _____	51
Tabla 7. Distribución de las variables categóricas y la diferencia de promedios de las cuantitativas en relación al INL. _____	51
Tabla 8. Distribución de las variables categóricas y la diferencia de promedios de las cuantitativas en relación al IPL. _____	53
Tabla 9. Media y mediana de supervivencia utilizando el INL. _____	55
Tabla 10. Media y mediana de supervivencia utilizando el IPL. _____	57
Tabla 11. Media y mediana de supervivencia utilizando el número de índices alterados. _____	58
Tabla 12. Regresión de Cox en el que se muestra los factores independientes de riesgo de mortalidad para cada unidad de tiempo. Se muestra el HR ajustado para covariables con IC 95%. _____	59

ÍNDICE DE GRÁFICOS.

Gráfico 1. Gráfico de línea. Distribución por categoría edad de la muestra de pacientes. _____	44
Gráfico 2. Gráfico de barras que muestra los porcentajes según la supervivencia a los 12, 24 y 36 meses. _____	49
Gráfico 3. Curva COR con las respectivas áreas bajo la curva de INL e IPL. _____	50
Gráfico 4. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes con INL elevado en relación al INL normal según punto de corte prefijado. Prueba Log Rank (Mantel Cox)* _____	56
Gráfico 5. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes con IPL elevado en relación al IPL normal según punto de corte prefijado. Prueba Log Rank (Mantel Cox)* _____	57
Gráfico 6. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes sin alteraciones en los índices, con un solo índice alterado (INL o IPL), con ambos índices alterados. Prueba Log Rank (Mantel Cox)* _____	58

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Lesiones premalignas de cáncer de estómago.	16
Figura 2. Estadificación TNM del cáncer gástrico.	21
Figura 3. Manejo terapéutico de cáncer de estómago.	23
Figura 4. Distribución de pacientes bajo criterios de inclusión y exclusión.	43

RESUMEN.

El cáncer de estómago es una enfermedad de alta letalidad que tiene impacto y repercusión importante tanto en el paciente y su familia como el sistema de salud pública del país. Es una enfermedad de mal pronóstico, en la mayor parte de casos no solo por el comportamiento agresivo de la neoplasia, sino también por la presentación silente y asintomática en los estadios tempranos que conlleva a perder la oportunidad de realizar un diagnóstico temprano en el cual el tratamiento posee mayor eficacia. En países en desarrollo, a pesar de que se ha mejorado e invertido en mejorar el sistema de salud pública, ha resultado bastante difícil realizar la pesquisa oportuna de enfermedades oncológicas. No todos los pacientes gozan del acceso a métodos de diagnóstico y tratamiento oncoespecífico, debido a la alta demanda en los hospitales de tercer y cuarto nivel. Ante este problema, es importante la aplicación de un biomarcador económico y práctico que permita estimar el pronóstico de supervivencia, como una herramienta para optimizar el uso de recursos que se destinen para el abordaje y tratamiento de un paciente. El objetivo de la presente investigación es determinar el valor pronóstico de los Índices Neutrófilo/Linfocito (INL) y Plaqueta/Linfocito (IPL) en la supervivencia en pacientes con cáncer de estómago; marcadores que ya han demostrado utilidad pronóstica en otras enfermedades oncológicas y no oncológicas en otras poblaciones. Para alcanzar este objetivo se incluyeron 140 pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de estómago en el periodo enero 2010 – diciembre 2015, cuyos datos se obtuvieron de la base de datos de SOLCA matriz Guayaquil. Luego del análisis estadístico, se encontró asociación estadísticamente significativa entre el INL y la supervivencia, estableciendo como resultado que un valor anormal o elevado de INL se asocia a un pobre pronóstico, no ocurrió así con IPL ni con la asociación INL-IPL.

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de estómago es uno de los tipos de tumor más comunes a nivel mundial y que en el Ecuador se encuentra dentro de las principales causas de mortalidad. En 2015, esta enfermedad tuvo la segunda mayor incidencia y tasa de mortalidad entre los pacientes con cáncer en China (1). Debido a la rápida progresión del tumor y la ausencia de síntomas y signos específicos tempranos, la mayor parte de los pacientes son diagnosticados en la etapa tardía en la que el compromiso es localmente avanzado o ha progresado hacia metástasis. En la actualidad, la cirugía es el tratamiento preferido para pacientes sin metástasis a distancia, y la metástasis postoperatoria y la recurrencia en los tejidos remanentes son las causas predominantes de mortalidad, siendo de gran preocupación ya que es aquí donde se evidencia el carácter altamente agresivo de esta neoplasia maligna (2). Si bien la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general son parámetros que pueden mejorar con la quimioterapia y la radioterapia postoperatorias, el pronóstico sigue siendo malo de manera globalizada (3). La idea de llegar a identificar marcadores pronósticos simples, de bajo costo, pero efectivos para cáncer de estómago ha sido un objetivo importante para los investigadores y médicos del área de oncología, ya que les permitirá tomar decisiones con su paciente (4).

La inflamación es un fenómeno que ya se conoce que forma parte de la historia natural de la enfermedad en cuestión y de otro tipo de tumores y cumple una función crucial en el desarrollo de tumores y metástasis a distancia (5). Estudios anteriores han indicado que la inflamación a nivel sistémico está asociada con la formación del microambiente tumoral por mediadores inflamatorios, incluyendo aminas vasoactivas y citocinas proinflamatorias (6). La proporción de proteína C reactiva (PCR) / albúmina (Alb) se utiliza como uno de los indicadores pronóstico basado en la inflamación en múltiples tipos de tumor. Acorde a la bibliografía actual, se han demostrado el valor pronóstico de la relación PCR / Alb en cáncer

colorrectal y esofágico, carcinoma hepatocelular y cáncer renal y pancreático (7–9). No obstante este es un marcador que con mucha dificultad se puede evaluar en el sistema de salud pública del Ecuador de manera retrospectiva, dado que no son parámetro de laboratorio que se considera realizar en todos los pacientes previo a su tratamiento oncoespecífico. No obstante otro marcador inflamatorio importante es el índice neutrófilo / linfocito (INL). INL es un parámetro que a grandes rasgos representa el equilibrio entre la activación inflamatoria y los factores reguladores. El aumento del INL también puede servir como un factor de riesgo pronóstico independiente en múltiples tipos de cáncer, incluidos el cáncer de pulmón y de mama, el carcinoma de células renales y el cáncer de ovario (10–12). Similar al INL otros marcadores hematológicos se han considerado en previos estudios, como lo son conteo absoluto de plaquetas, hematócrito, índice plaqueta / linfocito (IPL). El IPL se ha descrito con utilidad similar o superior a la del INL acorde a las investigaciones publicadas, siendo este parámetro un reflejo del estado inflamatorio del paciente oncológico. Mao et al. evaluaron el valor pronóstico individual y combinado de los índices PCR / Alb e INL, encontrando que ambos demostraban ser factores pronósticos independientes en la supervivencia del paciente con cáncer de estómago y que su combinación se asoció a valor pronóstico significativo (13). En base a los precedentes brevemente mencionados, el presente estudio evaluó el valor pronóstico individual y combinado de los índices hematológicos INL e IPL en pacientes ecuatorianos con cáncer de estómago.

Índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito como factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cáncer de estómago en SOLCA 2010 – 2018.

1. Capítulo 1

1.1. Antecedentes.

El cáncer de estómago se ha relacionado con múltiples factores, tanto ambientales como genéticos, que juegan un importante rol para su desarrollo. Ya se han identificado factores de riesgo modificables como tabaquismo e infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y factores de riesgo no modificables como edad y sexo (14).

Establecer factores pronósticos para una enfermedad tan letal como el cáncer de estómago ha resultado un tema importante de investigación, ya que permiten prever el curso de la enfermedad y de acuerdo a ello establecer una conducta terapéutica adecuada (4).

Ciertos marcadores biológicos como albúmina y prealbúmina han sido utilizados por su valor pronóstico en distintas patologías, ejemplo de esto son los pacientes con adenocarcinoma de unión esofagogástrica, en quienes un alto nivel de pre-albúmina, sugiere una supervivencia global más larga después de la gastrectomía (15).

De la misma manera, se ha encontrado que la respuesta inflamatoria sistémica es un marcador independiente para el pronóstico en varios tipos de cáncer, siendo los índices hematológicos, expresión de este fenómeno inflamatorio. Estos índices han resultado tener una amplia ventaja por ser parámetros que permiten evaluar la patología del paciente a un bajo costo. Las investigaciones han demostrado una relación significativa entre la

leucocitosis, trombocitosis, un valor elevado del índice neutrófilo/linfocito (INL) o del índice plaqueta/linfocito (IPL) con una mala supervivencia en varios tipos de cáncer (16).

El INL es un parámetro simple para determinar el estado inflamatorio de un paciente, ha sido útil para determinar la mortalidad en eventos cardiovasculares (17); El INL representa el equilibrio entre el proceso inflamatorio activo y los factores reguladores. La inflamación que se manifiesta en distintos tipos de tumores, es importante en la patogénesis de una neoplasia maligna ya que contribuye al desarrollo de metástasis a distancia. De carácter particular, se ha determinado a través de investigaciones que el INL tiene utilidad como factor pronóstico independiente en pacientes con distintos tipos de neoplasias malignas, se lo ha evidenciado en pacientes con cáncer de ovario en donde el INL elevado indica una enfermedad más agresiva (10), así como en pacientes con cáncer de mama en donde un estudio concluyó que ante un elevado INL se debe considerar un tratamiento más agresivo (11), otras investigaciones también avalan su utilidad como factor pronóstico en cáncer de pulmón de células pequeñas avanzado (18) y carcinoma de células renales (12).

En el 2017 Borda, estableció que los valores bajos de INL al momento del diagnóstico del cáncer gástrico se relacionaban de forma considerable e independiente con una mayor frecuencia de resección tumoral R0, lo cual se conoce que es un factor asociado al aumento de la supervivencia (19).

En un metaanálisis se determinó que elevados valores INL en combinación con un elevado conteo absoluto de plaquetas predecían disminución significativa de la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico. De forma más detallada se determinó que los valores elevados de

estos parámetros hematológicos se asociaban a incremento de la metástasis a ganglios linfáticos e invasión a la serosa, así como a una supervivencia libre de enfermedad corta (20).

En un estudio retrospectivo se empleó INL en conjunto al índice Proteína C Reactiva/Albúmina (PCR/Alb) para establecer la supervivencia global en pacientes con cáncer de estómago, determinándose que para ambos marcadores un valor elevado indica una disminución considerable en la supervivencia global de los pacientes (13).

En un trabajo de investigación que se basó en emplear distintos marcadores hematológicos como factores pronósticos en pacientes con cáncer de estómago resecable, se realizó la evaluación adecuada en 3 momentos específicos del tratamiento, prequirúrgico, posquirúrgico y previo a la primera quimioterapia. Se logró determinar que el mejor momento para evaluar los marcadores hematológicos era durante el prequirúrgico, ya que los otros no tenían una significancia o valor superior. A su vez se encontró que los valores elevados de INL e IPL preoperatoria se asociaron con un mal pronóstico, sin embargo en este estudio solo el IPL preoperatorio demostró ser un predictor independiente para una supervivencia global considerablemente disminuída (21).

Un reciente estudio ha empleado el INL y el IPL como herramientas predictoras de quimiosensibilidad en pacientes con cáncer de estómago avanzado. Además añadieron un factor endógeno que es el grado de diferenciación tumoral para lograr determinar un único factor predictor que tenga mayor eficiencia que los índices por separado y juntos. La puntuación combinada de neutrófilo/plaqueta/linfocito/diferenciación logró ser superior a INL e IPL por separado y juntos para predecir y determinar el riesgo de quimiorresistencia al tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de estómago avanzado no resecable (22).

1.2. Planteamiento del Problema.

El cáncer de estómago es una de las neoplasias malignas más comunes a nivel mundial (13). En China en el año 2015 ocupó el segundo lugar en incidencia y mortalidad en los pacientes con cáncer (23). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente el cáncer gástrico es la tercera causa de muerte debido a cáncer a nivel mundial y la quinta neoplasia más común después de cáncer de pulmón, mama, colorrectal y cáncer de próstata. El riesgo de cáncer de estómago a los 74 años es entre 0,5-3% en la mayor parte de países europeos y americanos, incluyendo Ecuador (2-2,5%). Las tasas más altas de incidencia de cáncer gástrico se encuentran en condados específicos de China, Japón y Corea del Sur, encontrándose el mayor riesgo acumulativo (22%) en el condado de Yangcheng, China (24). La tasa de incidencia por 100000 personas por año para hombres y mujeres en América del Sur son 14,2 y 2,0 respectivamente (25).

La tasa de supervivencia global a los 5 años es alrededor del 25% en Europa y Estados Unidos, mientras que para Asia es alrededor del 60%. Esta gran diferencia es resultado de los programas de detección masiva en Japón y de la alta precisión de la estadificación de la enfermedad así como la alta calidad de la cirugía (25). En un estudio se determinó que entre 2003 y 2014 hubo una reducción de la mortalidad y de la estadía hospitalaria para pacientes admitidos y diagnosticados con cáncer de estómago, sin embargo hubo un incremento de costos en un 21,2% puesto que en 2003 los gastos hospitalarios en promedio por paciente correspondían a \$75341 en comparación al valor en 2014 de \$91385 (26).

Al ser un problema de salud a nivel mundial y por el carácter agresivo de la enfermedad, ha sido importante realizar investigaciones específicas sobre esta patología desde distintos enfoques. En un estudio realizado en

el Hospital de Guayaquil se demostró que en nuestra población los más afectados son los varones mayores de 60 años, además de evidenciarse un aumento del número de casos a partir de los 40 años. De forma alarmante un alto número de pacientes presenta una enfermedad avanzada, dado que tan solo el 6% de la población de este estudio no reportaba metástasis y en cuanto al tratamiento se describen distintas formas de abordar a cada paciente, que depende mucho del estadiaje y pronóstico individual (27).

Investigaciones que permitan identificar marcadores biológicos como factores de pronóstico simples, efectivos y de bajo costo resultan relevantes dada la alta letalidad de esta enfermedad y la alarmante incidencia en nuestro país. El INL y el IPL han cumplido con dichas características en previos estudios y es importante determinar el comportamiento de estos marcadores en nuestra población.

1.3. Justificación.

El cáncer de estómago es inicialmente una enfermedad silente y con comportamiento clínico bastante agresivo. De manera infortunada en la mayor parte de casos el diagnóstico no es oportuno pues se logra cuando la enfermedad ya tiene un curso avanzado. El manejo de un paciente con esta patología se rige a protocolos establecidos de acuerdo al estadio de la enfermedad, sin embargo resulta importante establecer a la par un pronóstico adecuado para prever el comportamiento que tendrá la enfermedad desde el momento del diagnóstico y así elegir un tratamiento conveniente que se ajuste a permitir la mejor calidad de vida posible en el paciente.

En nuestro país, el cáncer de estómago se encuentra dentro de las 10 primeras causas de mortalidad en general. Es una de las enfermedades no infecciosas consideradas dentro de las líneas de prioridad de investigación del Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador, por el mismo hecho de ser una patología común en el país y los elevados costos que supone dentro del sistema de salud. El cáncer de estómago es una enfermedad catastrófica e incapacitante que afecta tanto al individuo que la padece como a la familia, por los cuidados y atención médica constante que se debe realizar, más aún si se habla de pacientes con enfermedad con estadio avanzado.

Determinar la utilidad de un marcador biológico como factor pronóstico de bajo costo en pacientes con cáncer de estómago en nuestra población va a permitir pesquisar a aquellos pacientes que ameritan una intervención diagnóstica y terapéutica temprana específica para cada paciente. Gracias a los estudios previos relacionados a este tema es posible realizar esta investigación que mostrará el comportamiento del INL e IPL en pacientes con cáncer gástrico de nuestra población.

El presente trabajo de investigación se realiza en el Hospital Oncológico SOLCA de la ciudad de Guayaquil, que es un centro de referencia importante del país. SOLCA tiene la misión de prevenir y detectar precozmente el cáncer, así como atender a los pacientes oncológicos de manera oportuna y solidaria con tecnología, tratamientos adecuados y transparencia de gestión. Es un centro que admite pacientes por atención privada, así como pacientes de la Red Pública Integral de Salud del Ecuador, por lo tanto se recibe una gran cantidad de pacientes de la ciudad y de otras ciudades del país. Al ser un hospital que se focaliza en el diagnóstico y tratamiento de patologías tumorales, cuenta con un personal de médicos especialistas con amplia experiencia, laboratorios con instrumentos de tecnología avanzada, así como los suministros necesarios para permitir establecer un régimen terapéutico adecuado en los pacientes.

1.4. Objetivo general.

Determinar el valor pronóstico de los Índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito en la supervivencia en pacientes con cáncer de estómago en SOLCA 2010 – 2018.

1.5. Objetivos específicos.

- Describir las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de la población estudiada.
- Determinar la media de la supervivencia total y la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de estómago a 12, 24 y 36 meses.
- Determinar los puntos de corte para los índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito con máxima sensibilidad y/o especificidad para el pronóstico de la supervivencia en pacientes con cáncer de estómago.
- Analizar la relación entre los índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito con la supervivencia en pacientes con cáncer de estómago.

1.6. Hipótesis.

Los índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito son factores pronósticos de la supervivencia en pacientes con cáncer de estómago.

2. Capítulo 2: Marco teórico.

2.1. Cáncer.

A lo largo de los años se ha debatido ampliamente sobre el origen de una enfermedad tan agresiva como el cáncer. Existe un amplio consenso que detalla que el cáncer es en esencia una enfermedad genética, la cual se genera como producto de la acumulación de alteraciones en el genoma de células somáticas (28) (29). Sin embargo, no se conoce del todo el origen de estas alteraciones o mutaciones. De acuerdo a estudios epidemiológicos se ha logrado determinar ciertos factores que contribuyen a la carcinogénesis, entre estos destaca el rol de factores medio ambientales y que es fundamental considerarlos dentro de la prevención primaria (30).

También se ha demostrado como influye el factor hereditario tanto en estudios realizados en gemelos como en la identificación de genes responsables de la predisposición a la carcinogénesis, con ello se ha permitido establecer protocolos para la detección temprana en familias que presentan el riesgo (31) (32). Recientemente se ha hipotetizado que la existencia de errores al azar durante la replicación normal del ADN conllevan a mutaciones, esto explica el desarrollo de cáncer en ciertos tejidos de forma más común a otros sitios, sin considerar que la persona evite los factores ambientales o posea un gen de predisposición, ante esto los estudios actuales revelan que no todos los tipos de cáncer se pueden prevenir al evitar los factores de riesgo ambientales y que aunque es de vital importancia la prevención primaria, se debe considerar la prevención secundaria como un pilar fundamental, dado que toda persona está predispuesta al desarrollo de una neoplasia maligna (30).

En los últimos 5 años gracias a la posibilidad de secuenciar el genoma humano, se ha incrementado el conocimiento sobre esta enfermedad. Este gran avance ha conllevado a un gran progreso en oncología, ya que se ha podido rediseñar la taxonomía tumoral desde un nivel histológico hasta el nivel genético, crear medicamentos basados en la intervención sobre las alteraciones que ocurren a nivel molecular y así poder individualizar el tratamiento de cada paciente, contando además con la posibilidad de detectar y emplear alteraciones específicas en el ADN como marcadores biológicos altamente sensibles para el diagnóstico y monitoreo de una neoplasia maligna. De manera concreta, la secuenciación del genoma humano, ha abierto las puertas a investigaciones que han permitido identificar nuevos objetivos moleculares que permitirán el desarrollo de futuros enfoques terapéuticos, no obstante este proceso ha sido lento y paulatino, mientras que están en constante aumento los pacientes afectados por una enfermedad oncológica (28).

En la actualidad, las opciones de tratamiento para cáncer incluyen cirugía, radioterapia, terapia endócrina, inmunoterapia y quimioterapia. La quimioterapia convencional continúa siendo la primera línea de tratamiento en muchos tipos de cáncer, sin embargo la falta de respuesta es bastante común debido a la resistencia a los medicamentos. De hecho, la resistencia a la quimioterapia es uno de los contribuyentes más importantes a la alta mortalidad en cáncer. Los medicamentos que se emplean en su mayoría son citotóxicos y no específicos, por lo cual poseen efectos adversos que pueden llegar a ser letales. Por todo esto se ha desarrollado protocolos que permiten administrar distintas drogas en diferentes concentraciones para disminuir los efectos adversos y la quimiorresistencia por parte del tumor (33).

2.2. Cáncer de estómago.

El cáncer de estómago o cáncer gástrico, es un tumor maligno que por su incidencia y agresividad es considerado un problema de salud importante a nivel mundial (14).

De acuerdo a la clasificación de Lauren, el cáncer de estómago puede distinguirse en dos subtipos, de tipo intestinal y difuso, que poseen características histológicas y patogénesis diferentes. El subtipo intestinal destaca por ser bien diferenciado, ya que se evidencia a células glandulares neoplásicas estructuralmente análogas a las células intestinales y que es muy común su presencia en áreas con elevado riesgo de cáncer de estómago. El subtipo difuso destaca por tener células neoplásicas poco diferenciadas que tienen morfología similar a las células de anillo de sello y que muestran invasión e infiltración más profunda en la pared del estómago (34), se considera que este subtipo conlleva a un pobre pronóstico por un comportamiento clínico más agresivo (35).

2.2.1. Factores de riesgo.

El cáncer de estómago es una enfermedad multifactorial, en su desarrollo influyen factores medioambientales y genéticos. Entre los factores de riesgo conocidos destacan mayor edad, sexo masculino, tabaquismo, radiación e historia familiar. La raza también es un factor de riesgo, pero varía ampliamente. En Estados Unidos, la raza blanca es más propensa a adquirir cáncer de estómago localizado en cardias, mientras que los hispanos son más propensos a desarrollar cáncer de estómago no localizado en cardias. Factores que predisponen específicamente a cáncer de estómago localizado en cardias son infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), bajo estatus socioeconómico y posiblemente a factores

dietéticos como el bajo consumo de frutas y vegetales, así como el elevado consumo de comida salada y ahumada (14).

- Edad. La tasa de incidencia de cáncer de estómago aumenta con la edad. De acuerdo a un estudio de los casos diagnosticados entre 2005 y 2009 en Estados Unidos, la edad media al diagnóstico es de 70 años (14).
- Sexo masculino. En comparación a las mujeres, los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de estómago. La exposición laboral puede jugar un papel importante en este punto, así como el rol protector de los estrógenos en la mujer (36).
- Tabaquismo. El riesgo de cáncer de estómago se incrementa en un 60% en hombres y 20% en mujeres fumadoras en comparación con quienes nunca han fumado (37) (38). Este efecto se da por carcinógenos que contiene el tabaco como N-nitroso que se involucran en la etiología. Se ha demostrado que hay disminución del riesgo en los pacientes que abandonan el tabaco, hecho que resulta importante considerar en la prevención primaria (39).
- Raza. La asociación de raza con la incidencia de cáncer de estómago, se ve más influenciada por otros factores medioambientales que variaciones genéticas (40). Japoneses que migran a Estados Unidos, mantienen muy elevadas tasas en su primera generación, sin embargo esto declina y llega a ser similar a la de los americanos después de dos generaciones (41).
- *H. pylori*. La infección por *H. pylori* conlleva a una respuesta inflamatoria que favorece el desarrollo de una neoplasia maligna. Se ha encontrado que *H. pylori* tiene la capacidad de producir una oncoproteína CagA capaz de reprogramar las células epiteliales para convertirlas en células pluripotenciales que mutan con facilidad. Todo esto es un proceso que inicia con cambios y lesiones premalignas que evolucionan en el tiempo (42).

- Bajo nivel socioeconómico. La morbilidad y mortalidad de cáncer de estómago es mucho más elevada en países en desarrollo que en países desarrollados. Se ha reportado que un bajo nivel socioeconómicos se asocia a bajas tasas de supervivencia (43).
- Factores dietéticos. Algunas investigaciones indican que el elevado consumo de sal y la infección por *H. pylori* inducen el desarrollo de gastritis atrófica y metaplasia intestinal de forma independiente, mientras que otros autores fundamentan que existe un efecto de sinergia de estos dos factores para la carcinogénesis en estómago. Gracias a estudios proteómicos se ha revelado que un elevado consumo de sal promueve en ciertas cepas de *H. pylori* mayor expresión de CagA p(42) (44). Alimentos con contenido de N-nitroso juegan un rol importante en la carcinogénesis en estómago, especialmente en cáncer de estómago no localizado en cardias. Por lo general las carnes rojas procesadas, ahumadas promueven la formación de N-nitroso, a la vez que pueden generarse radicales libres (45)(46). Al contrario de los factores dietéticos mencionados, se ha encontrado que un adecuado consumo de frutas y vegetales reduce la prevalencia de cáncer en distintos tejidos, incluyendo el tracto gastrointestinal. Los estudios han demostrado que la vitamina C puede proteger contra la carcinogénesis en estómago por los mecanismos que ejerce *H. pylori* al mejorar la respuesta inmune de la mucosa, neutralizar los radicales libres, disminuir la formación de compuestos N-nitroso en estómago y modula el crecimiento de *H. pylori* (46).
- Obesidad. La obesidad es un estado patológico que conlleva a un estado inflamatorio constante. Un meta-análisis demostró la asociación entre obesidad con el incremento del riesgo de cáncer de estómago, a su vez se encontró que la asociación es más fuerte, mientras mayor es el Índice de Masa Corporal (IMC) (47). Importante mencionar que este factor contribuye al desarrollo de adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (48).

- Grupo sanguíneo. Actualmente se reconoce que los antígenos ABO se asocian con el riesgo de desarrollo de varios tipos de tumores. Existe una asociación descrita desde 1950 entre grupo sanguíneo A y cáncer de estómago (49), sin embargo la asociación no afecta la supervivencia (50).
- Historia familiar. El riesgo de cáncer de estómago incrementa en relación con el número de parientes afectados previamente por la enfermedad. El riesgo es mucho mayor para aquellos que tienen antecedentes de madre afectada por la enfermedad, que por parte del padre (51).
- Anemia perniciosa. Pacientes con este antecedente, tiene un incremento considerable del riesgo de tumores carcinoides de estómago, adenocarcinomas y otros tipos de neoplasias malignas en otros tejidos (52).
- Lesiones precursoras o pre malignas (53).

2.2.2. Lesiones precursoras:

La carcinogénesis en estómago se ha considerado un proceso que involucra el desarrollo y evolución de lesiones. Se incluyen gastritis crónica, gastritis atrófica (GA), metaplasia intestinal (MI), displasia y carcinoma (44). Las principales lesiones precursoras de cáncer de estómago son GA y MI, conociéndose que la infección por *H. pylori* es el principal factor de riesgo para su manifestación, de tal manera que es importante la erradicación de la infección para evitar la progresión a cáncer de estómago (54).

Un estudio realizado en Guayaquil, logró establecer que la lesión precursora más común es la atrofia gástrica, seguida de metaplasia intestinal, no obstante es importante considerar que un 41% de la población de estudio presentaba ambas lesiones. Lo interesante de destacar, es que tan solo el 37,5% de los pacientes con estas lesiones presentaba infección

por *H. pylori* al momento del diagnóstico, gracias a la evidencia actual se puede inferir que la ausencia de la bacteria no indica precisamente que no estuvo involucrada en la formación de estas lesiones, sino que la aparición de este tipo de lesiones empiezan a generar un cambio en el medio estomacal en el cual la bacteria podría tener limitación para su desarrollo (55).

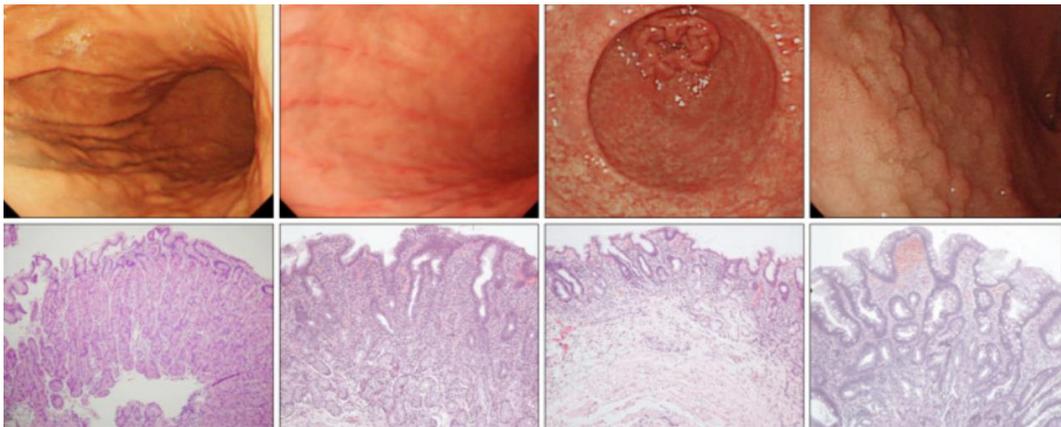


Figura 1. Lesiones premalignas de cáncer de estómago. Park, Y. H., & Kim, N. (2015). Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *Journal of Cancer Prevention*, 20(1), 25–40. <https://doi.org/10.15430/JCP.2015.20.1.25>

2.2.3. Tipos de tumor:

Actualmente es posible diferenciar un tumor de estómago a nivel anatómico, histológico y molecular.

A nivel anatómico es importante diferenciarlos ya que difieren en términos de incidencia, distribución geográfica, posible etiología, curso clínico y tratamiento. Se reconocen los tumores malignos no localizados en cardias o verdadero cáncer de estómago y los localizados en cardias o cáncer de la unión esofagogástrica. La clasificación de Siewert ha sido utilizada para diferenciar este último grupo, sin embargo la clasificación TNM permite una agrupación más simplificada: si el epicentro del tumor se

localiza en esófago distal, unión esofagogástrica, o entre 5 cm del estómago proximal y extendiéndose hacia la unión esofagogástrica se clasificará como carcinoma esofágico; si el epicentro del tumor se localiza entre 5 cm desde la unión esofagogástrica, pero no se extiende hacia el esófago o si el epicentro se localiza más allá de 5 cm distal de la unión esofagogástrica, el tumor se clasificará como carcinoma gástrico (48).

En cuanto a la clasificación histológica, la mayor parte de tumores malignos en estómago corresponden a adenocarcinomas, pero que pueden llegar a ser ampliamente heterogéneos. La OMS reconoce cinco entidades histopatológicas, carcinoma tubular, papilar, mucinoso, poco cohesivo que incluye carcinoma de células de anillo de sello y variantes raras. Mientras que el esquema de Lauren reconoce dos grandes grupos histológicos, carcinomas de tipo intestinal bien diferenciados y carcinomas de tipo difuso pobremente diferenciados, además también se identifica un grupo de tipo indeterminado (48) (56).

La clasificación molecular describe cuatro subgrupos tumorales: positivo para virus de Epstein-Barr (9%), tumor con inestabilidad para microsatélites (22%), tumor con genoma estable (20%) y tumor con inestabilidad cromosómica (50%). Esta clasificación se prevee que será utilizada en el futuro para determinar el pronóstico y tratamiento personalizado. En la actualidad la clasificación basada en la presencia de *HER2* (Human Epidermal growth factor Receptor 2) (12-20% de adenocarcinomas de estómago son positivos) tiene implicancias terapéuticas para el uso de trastuzumab. Algunos reportes enuncian que la positividad de *HER2* conlleva a un peor pronóstico con incremento de la agresividad de la enfermedad (48).

2.2.4. Presentación clínica.

La mayor parte de pacientes con cáncer de estómago en estadio temprano son asintomáticos y por ellos es que el diagnóstico frecuentemente se efectúa cuando la neoplasia se encuentra en un estadio avanzado. Los síntomas más comunes al diagnóstico son anorexia, dispepsia, pérdida de peso, vómito, hemorragia gastrointestinal superior, saciedad temprana y dolor abdominal. Puede presentarse disfagia en pacientes con tumores en la unión esofagogástrica o tumores en el estómago proximal (48). Masa abdominal palpable, pérdida de peso y disfagia se asocian con mal pronóstico de la enfermedad (57).

2.2.5. Diagnóstico.

El diagnóstico de cáncer de estómago se realiza a nivel anatomopatológico por medio de endoscopia y toma de biopsia. La ecografía endoscópica y Tomografía Computarizada (TC) de tórax y abdomen se emplean actualmente para estadificar el tumor. Exámenes de laboratorio básicos como un hemograma completo, pruebas de función renal y pruebas de función hepática también son fundamentales. Laparoscopia es empleada para descartar metástasis peritoneal en pequeño volumen, sin embargo el estadiaje empleando laparoscopia continua siendo controversial.

Es importante determinar si el paciente presenta infección por *H. pylori*. La prueba confirmatoria es a través de la toma de una biopsia por endoscopia para el posterior análisis histopatológico utilizando tinción de hematoxilina y eosina, o tinciones especiales como lo son la tinción de Giemsa y Warthin-Starry que tienen mayor precisión. Es posible actualmente realizar PCR en tiempo real con la muestra obtenida por la biopsia, permite determinar la presencia de la bacteria y si esta presenta mecanismos de resistencia a macrólidos, lo cual es un factor crucial a

considerar para la instauración de un régimen de tratamiento adecuado (58). En la población en general es importante determinar la infección por *H. pylori* a través de medios no invasivos, entre los disponibles se encuentran la prueba del aliento con úrea marcada (con carbono 13 o carbono 14) con sensibilidad del 94%, serología con sensibilidad del 84%, prueba del antígeno fecal con sensibilidad del 83%. En el contexto de pacientes oncológicos, estas pruebas no invasivas son sobre todo para el diagnóstico, tratamiento oportuno y control de la respuesta al tratamiento en los pacientes que pertenezcan al grupo de alto riesgo (59).

Para los pacientes considerados dentro del grupo de alto riesgo, se realizan estrategias de prevención y diagnóstico temprano. Korea es uno de los países pioneros en realizar este tipo de evaluaciones, y su amplia experiencia nació a partir de la elevada tasa de casos que se presentan en esta población. Se propone que se debe considerar a los pacientes con factores de riesgo para cáncer de estómago, para la realización de endoscopia a partir de los 40 años, de encontrarse lesiones premalignas y presencia de *Helicobacter pylori*, se recomienda instaurar el tratamiento adecuado y la vigilancia anual de las lesiones. De estar ausentes este tipo de hallazgos la endoscopia preventiva se realizará cada dos años. Importante recordar que en la población general la vigilancia endoscópica se realiza a partir de los 50 años (53).

Los estudios realizados en cuanto a la expresión de HER2/Neu en cáncer de estómago, determinan que este biomarcador se considera como un factor pronóstico negativo en los pacientes, puesto que experimentarán una enfermedad más agresiva. No obstante, su determinación es importante dada la posibilidad de realizar inmunoterapia dirigida con Trastuzumab a aquellos pacientes con cáncer de estómago metastásico, puesto que se ha evidenciado que adicionando esta arma terapéutica se logra aumentar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión (60). Solo son candidatos para obtener este medicamento aquellos

pacientes en los cuales se demuestre por inmunohistoquímica la sobreexpresión del receptor HER2 y/o la amplificación del gen HER2/Neu por hibridación in situ (61). Se reconoce que por lo general es más común la sobreexpresión de este biomarcador en cáncer de la unión gastroesofágica y en adenocarcinoma de tipo intestinal (62). Actualmente se conoce que es importante investigar más allá de la sobreexpresión, ya que no todos los pacientes tienen una respuesta satisfactoria y es preciso determinar a qué pacientes no administrar el medicamento dados los riesgos conocidos a los que conlleva la inmunoterapia con Trastuzumab (60).

2.2.6. Estadificación.

El estadio TNM debe ser realizado de acuerdo a la última edición de las guías y manuales de estadificación de el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)* (63). A partir de esto se puede situar al paciente a una etapa, para establecer un tratamiento específico. T corresponde a la profundidad que alcanza a invadir el tumor, N se refiere al número de ganglios linfáticos con metástasis y M se refiere a la ausencia o presencia de Metástasis, de manera más detallada se resume esta información en el gráfico 2 (64).

Estadificación TNM del cáncer gástrico (7ª edición)

TNM	Hallazgo anatomopatológico	
T1a	Lámina propia	
T1b	Submucosa	
T2	Muscularis propia	
T3	Subserosa	
T4a	Serosa	
T4b	Estructuras adyacentes	
N0	0 ganglios afectados	
N1	1-2 ganglios afectados	
N2	3-6 ganglios afectados	
N3a	7-15 ganglios afectados	
N3b	≥16 ganglios afectados	
M0	No afectación de órganos a distancia	
M1	Afectación de órganos a distancia	
Estadio	T y N	M
IA	T1N0	M0
IB	T2N0;T1N1	M0
IIA	T3N0;T2N1;T1N2	M0
IIB	T4aN0;T3N1;T2N2;T1N3	M0
IIIA	T4aN1;T3N2;T2N3	M0
IIIB	T4bN0-1;T4aN2;T3N3	M0
IIIC	T4bN2-3;T4aN3	M0
IV	Cualquier T y N	M1

Adaptada de Sarela AI, et al¹³.

Figura 2. Estadificación TNM del cáncer gástrico. Villaverde, R. M., Gordo, A. M. J., del Moral, A. S. J., & Álvarez-Mon Soto, M. (2017). Cáncer de estómago. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(32), 1904–1910.

2.2.7. Tratamiento.

La resección quirúrgica de cáncer de estómago, sobre todo en estadios tempranos tiene potencial curativo. A pesar de esto, la mayoría de pacientes tienen reincidencia posterior a la cirugía, por lo tanto a partir del estadio IB se opta por recomendar una modalidad combinada de tratamiento. El grado de extensión de la resección a su vez está determinada por el estadio preoperatorio (63).

Para el caso de cáncer de estómago T1a, que se encuentra confinado a la mucosa, bien diferenciado <2cm y no ulcerado es posible realizar resección endoscópica, ya que virtualmente este grupo de pacientes no tiene riesgo de metástasis a ganglios linfáticos (63).

En tumores T1 la cirugía es poco extensa y la linfadenectomía puede estar limitada a ganglios linfáticos perigástricos. Para estadios IB-III se indica gastrectomía radical, puesto que la gastrectomía subradical se realiza en pacientes en quienes se puede obtener un margen macroscópico proximal entre el tumor y la unión gastroesofágica de 5 cm, si se trata de un adenocarcinoma difuso se prefiere que dicho margen sea de 8 cm. La extensión de la linfadenectomía es variable, la resección D1 involucra ganglios linfáticos perigástricos y la resección D2 involucra ganglios linfáticos perigástricos más aquellos que se encuentren en el borde izquierdo de estómago, periféricos a arterias hepática común y esplénica. Se recomienda que las resecciones D2 se realicen en centros especializados con amplia experiencia en la técnica y cuidado posquirúrgico (63).

El tratamiento de quimioterapia perioperativo para pacientes con estadio IB y superior de cáncer de estómago resecable se recomienda 6 ciclos de quimioterapia (3 prequirúrgicos y 3 posquirúrgicos) con epirubicina, cisplatino y 5-fluoracilo (5-FU). Para pacientes que se sometieron a cirugía sin quimioterapia previa, la quimiorradioterapia o quimioterapia adyuvante está recomendada, mientras que para pacientes que tuvieron quimioterapia previo a la cirugía, la radioterapia posquirúrgica no agrega ningún beneficio (63).

En pacientes con enfermedad avanzada inoperable o metastásica, en estadio IV, se debe considerar quimioterapia, ya que se ha visto que mejora la supervivencia y calidad de vida (63).

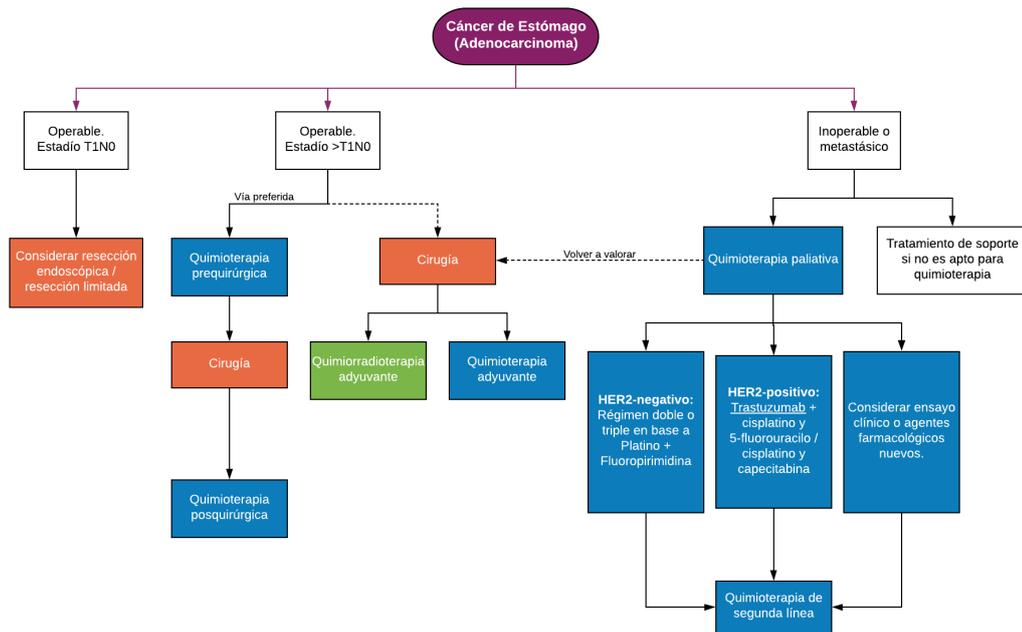


Figura 3. Manejo terapéutico de cáncer de estómago. **Adaptado de:** Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., & Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27(suppl_5), v38–v49.

2.2.8. Factores pronósticos.

Los factores pronósticos en pacientes con alguna patología oncológica permiten establecer una mayor individualización en cuanto al tratamiento que recibe un paciente. A diferencia de otros pacientes con otro tipo de neoplasia en quienes se consigue resultados alentadores con los tratamientos disponibles, en el caso de pacientes con cáncer de estómago en donde los recursos terapéuticos actuales no ofrecen un resultado tan valioso en cuanto a la progresión libre de enfermedad o supervivencia global, es necesario la optimización al máximo de los recursos sanitarios, con el objetivo de repercutir favorablemente en la calidad de vida del paciente. Se han empleado distintos factores pronósticos de supervivencia, entre los cuales aquellos que indican un pronóstico negativo o desfavorable

son escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 , subtipo histológico difuso o indiferenciado, HER2 negativo, presencia de metástasis peritoneales, quimioterapia basada en CPT11 y albúmina $< 3,6$. Es importante sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad metastásica considerar que el pilar fundamental en el tratamiento es favorecer la supervivencia tomando en cuenta que se debe priorizar la calidad de vida del paciente, por lo cual los factores pronósticos permiten focalizar la elección adecuada de los recursos terapéuticos de los que va a disponer el médico tratante (65).

2.3. Índices hematológicos.

Actualmente se ha descrito el rol importante que tiene la respuesta inflamatoria en el desarrollo de una neoplasia y como influye en la supervivencia de los pacientes oncológicos. Han surgido montones de evidencias que sustentan como la inflamación está estrechamente relacionada con el desarrollo y el pronóstico de un tumor. (66).

La reacción inflamatoria es un factor importante en el microambiente de las células tumorales. Las células inflamatorias, quimiocinas y citocinas liberadas son responsables de la proliferación celular, angiogénesis, invasión y la metástasis.

Los investigadores señalan diversos mecanismos moleculares implicados en la fisiopatología del cáncer, hallazgos bastante acertados indican que las células predominantes en el estroma tumoral son los fibroblastos asociados con el cáncer y que se ha demostrado que promueven la progresión e invasión tumoral a través de la producción de factores de crecimiento, citoquinas y metabolitos que se responsabilizan de la formación de vasos sanguíneos. Dicha actividad de las células del

estroma está íntimamente relacionada con la actividad celular inflamatoria, y los macrófagos contribuyen a la progresión y propagación del tumor mediante la promoción de la inestabilidad genética, la protección y nutrición de células madre cancerosas, facilitando así la diseminación metastásica, y la regulación negativa de las células T protectoras adaptativas. A su vez, la actividad de los macrófagos parece depender de la etapa del tumor, la afectación del tejido y microbiota. La influencia de los macrófagos en la actividad tumoral puede ser carácter proinflamatorio y promover el crecimiento tumoral a través de la Vía Clásica M1 comúnmente regulada por las citocinas inflamatorias TNF- α e IL-6, o en contraste pueden tener actividad antiinflamatoria y reductora del crecimiento tumoral a través de la vía alternativa M2 comúnmente regulada por las citocinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10 (5)(67).

El proceso inflamatorio constante y en dependencia a su intensidad provoca como resultado linfocitopenia, neutrofilia y trombocitosis. Los linfocitos desempeñan un papel importante en las respuestas inmunitarias, y además son un factor importante en la supresión de la progresión del cáncer. Los mecanismos de la neutrofilia en la proliferación y la metástasis de un tumor incluyen la liberación de especies reactivas de oxígeno u óxido nítrico y la remodelación de la matriz extracelular (68).

Es primordial destacar la importancia de la actividad de neutrófilos en la progresión del cáncer y la metástasis, puesto que se ha convertido en un dominio pronóstico cada vez más reconocido. Se ha demostrado que la actividad de neutrófilos aumenta la progresión tumoral al facilitar y fomentar la angiogénesis. La actividad de los neutrófilos también se ha implicado en la potenciación del crecimiento tumoral mediante la activación de citocinas inflamatorias específicas, particularmente IL-1 e IL-6, y a través del agotamiento de aminoácidos y promueve la angiogénesis y el potencial metastásico que caracteriza al cáncer. También se ha demostrado que los neutrófilos dirigen el crecimiento de células cancerosas hacia las células

endoteliales, lo que puede conducir a un aumento de la diseminación hematológica que promueve la metástasis a distancia. De hecho, en el estado premetastásico en pacientes con cáncer avanzado, se ha demostrado que los grupos de neutrófilos o las acumulaciones localizadas en órganos distantes predicen la eventual diseminación metastásica (5)(69).

Se han descrito diversos parámetros hematológicos de respuesta inflamatoria sistémica como el conteo absoluto de leucocitos, conteo absoluto de monocitos, conteo absoluto de plaquetas, Índice Neutrófilo/Linfocito (INL) e Índice Plaqueta/Linfocito (IPL) como nuevos factores independientes para establecer el pronóstico de pacientes con cáncer. La ventaja de estos es que pueden medirse con facilidad y son de bajo costo (70).

El INL es un parámetro simple que fácilmente permite determinar el estado inflamatorio de un paciente. Su utilidad ha sido demostrada en la estratificación de la mortalidad en eventos cardiovasculares adversos mayores, así como un fuerte factor pronóstico en varios tipos de cáncer e incluso como predictor y marcador de otro tipo de patologías inflamatorias o infecciosas (17).

La disminución de los linfocitos T CD4+ puede resultar en una respuesta inmune mediada por linfocitos subóptima hacia las células tumorales que se encuentran en desarrollo. Por lo tanto, la trombocitosis y la linfocitopenia se consideran marcadores de pronóstico negativo en varios tipos de cáncer y se relacionan con una respuesta deficiente en tumores sólidos. Sin embargo, un aumento en el recuento de plaquetas y una disminución del recuento de linfocitos por sí solo puede no reflejar la respuesta inflamatoria sistémica del huésped, incluida la respuesta inmune mediada y el proceso de desarrollo de una neoplasia. Por lo tanto resulta

con mayor eficacia emplear el IPL, que combina el recuento de plaquetas y linfocitos, puesto que puede reflejar la información pronóstica de los enlaces de estos dos procesos, y ser un predictor más fuerte del resultado que el recuento de plaquetas o linfocitos por separado. Un IPL elevado podría indicar que existe un medio de protección para las células tumorales de la lisis por las células “*Natural Killer*”, facilitando así la metástasis (71).

Diversos estudios han demostrado que el INL y el IPL están asociados con la progresión del cáncer de estómago y pueden servir como biomarcadores de pronóstico para esta enfermedad (72) (73) (68). Ahora resulta importante generar mayor cantidad de evidencia en distintas poblaciones, para considerar adoptar estos nuevos marcadores pronósticos de bajo costo, que llegarían a tener amplia utilidad en países tercermundista en donde los recursos terapéuticos y diagnósticos son bastante limitados.

3. Capítulo 3: Metodología.

3.1. Diseño de Investigación.

3.1.1. Lugar de investigación.

El presente trabajo de investigación se realizará en el Hospital de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), matriz Guayaquil. Centro de especialidad que atiende pacientes con patologías onco-hematológicas benignas y malignas. Ubicado en la Avda. Pedro Menéndez Gilbert, junto a la Cdla. La Atarazana.

3.1.2. Diseño.

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo, cuyo propósito es determinar el valor pronóstico de los Índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito en la supervivencia en pacientes con cáncer de estómago. Para efectuar el presente estudio se recopilaron los datos obtenidos a partir de las historias clínicas de los casos de la enfermedad en cuestión, que fueron diagnosticados durante el periodo enero 2010 a diciembre 2015 en SOLCA matriz Guayaquil, con seguimiento hasta diciembre 2018.

3.1.3. Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICA
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de personas, animales o plantas.	Condición orgánica que caracteriza a los pacientes como masculino y femenino en pacientes con	Masculino Femenino	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje

		cáncer de estómago			
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta un momento determinado	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de un paciente con cáncer de estómago	20-29 años 30-39 años 40-49 años 50-59 años 60-69 años 70-79 años 80 o más años	Cuantitativa Discreta	Media Frecuencia Porcentaje
Lugar de residencia	Ubicación geográfica de la vivienda de un individuo en el tiempo presente	Ubicación geográfica de la vivienda del paciente en el tiempo presente	Bolívar Cañar El Oro Esmeraldas Guayas Los Ríos Manabí Santa Elena Santo Domingo de los Tsáchilas	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
Estado civil	Clase o condición de una persona en el orden social	Clase o condición de un paciente en el orden social.	Soltero Unión Libre Casado Divorciado Viudo	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje

Ocupación	Actividad diaria o trabajo	Actividad diaria o trabajo que desempeña el paciente.	Ninguna Agricultor Comerciante Quehaceres domésticos Otros	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
Instrucción	Grado más elevado de estudios realizados o en curso	Grado más elevado de estudios realizados o en curso por parte del paciente	Ninguna Primaria Secundaria Superior	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
Raza	Grupo en que se puede subdividir a la especie humana considerando características físicas y genéticas	Grupo en que se puede catalogar a un paciente considerando características físicas y genéticas	Mestizo Blanco Afrodescendiente	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
Tamaño del tumor	Conjunto de las dimensiones físicas de una cosa material, por las cuales tiene mayor o menor volumen.	Conjunto de dimensiones físicas del tumor primario, por las cuales tiene mayor o menor volumen.	No aplica	Cuantitativa a continua	Media

Tipo histológico	Descripción de una neoplasia de acuerdo a las características celulares a nivel microscópico.	Descripción de una neoplasia de acuerdo a las características celulares a nivel microscópico de una biopsia de mucosa gástrica	Adenocarcinoma de tipo intestinal Adenocarcinoma de tipo difuso. Adenocarcinoma de tipo intestinal y difuso. Otros.	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
Grado de diferenciación	Grado en que se diferencian la apariencia y los patrones de crecimiento de las células cancerígenas de los de células normales o sanas	Grado en que se diferencian la apariencia y los patrones de crecimiento de las células cancerígenas de los de células normales o sanas en biopsias de pacientes con cáncer de estómago	Bien diferenciado. Moderadamente diferenciado. Indiferenciado.	Ordinal Cualitativa	Frecuencia. Porcentaje.
Estadío TNM al diagnóstico	Sistema que se usa para describir la cantidad de cáncer y su diseminación en el cuerpo de un paciente. El American Joint Committee on Cancer	Sistema que se usa para describir la cantidad de cáncer y su diseminación en el cuerpo de un paciente con cáncer de estómago. El American Joint	IA, IB IIA, IIB IIIA, IIIB, IIIC IV	Ordinal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje

	(AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) crearon este sistema y se encargan de actualizarlo	Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) crearon este sistema y se encargan de actualizarlo.			
Metástasis	Estadío en el que el cáncer se ha diseminado desde el tumor primario a otras partes del cuerpo.	Estadío en el que el cáncer de estómago se ha diseminado desde el tumor primario a otras partes del cuerpo.	M0 M1	Ordinal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
Metástasis peritoneal	Diseminación intraperitoneal de cualquier forma de tumor	Diseminación intraperitoneal de una neoplasia maligna de estómago	Si No	Ordinal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
Tratamiento: quimioterapia	Conjunto de medidas y medios terapéuticos que se realizan con el objetivo de curar una enfermedad o reducir	Conjunto de medidas farmacológicas antitumorales que se administran con el objetivo de alcanzar una	No se realiza Neoadyuvante Adyuvante	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje

	algunas de sus complicaciones.	posible cura o aumentar la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de estómago.			
Tratamiento: radioterapia	Conjunto de medidas y medios terapéuticos que se realizan con el objetivo de curar una enfermedad o reducir algunas de sus complicaciones.	Altas dosis de radiación que se administran con el objetivo de alcanzar una posible cura o aumentar la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de estómago.	No se realiza Neoadyuvante Adyuvante	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
Tratamiento: cirugía	Conjunto de medidas y medios quirúrgicos que se realizan con el objetivo de curar una enfermedad o reducir algunas de sus complicaciones.	Gastrectomía total o parcial con o sin vaciamiento de cadenas ganglionares que se realizan con el objetivo de alcanzar una posible cura o aumentar la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de estómago.	Sí No	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje

Tiempo de Supervivencia	Periodo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta último control realizado o el fallecimiento	Periodo de tiempo en meses transcurrido desde el diagnóstico histopatológico o de la enfermedad, hasta el último control realizado o fallecimiento del paciente en un periodo de 36 meses.	Censurado No censurado	Cuantitativa continua	Media Mediana Tasa de supervivencia
INL	Índice hematológico que identifica el estado inflamatorio de un paciente.	Índice hematológico que identifica el estado inflamatorio de un paciente con cáncer de estómago, obtenido a partir de un hemograma realizado hasta 7 días previo al inicio del tratamiento inicial, clínico o quirúrgico. Resulta de la división del conteo absoluto de neutrófilos para el conteo	No aplica	Cuantitativa continua	Media

		absoluto de linfocitos.			
IPL	Índice hematológico que identifica el estado inflamatorio de un paciente.	Índice hematológico que identifica el estado inflamatorio de un paciente con cáncer de estómago, obtenido a partir de un hemograma realizado hasta 7 días previo al inicio del tratamiento inicial, clínico o quirúrgico. Resulta de la división del conteo absoluto de plaquetas para el conteo absoluto de linfocitos.	No aplica	Cuantitativa a continua	Media
INL-IPL	Índice hematológico o que resulta de la asociación de los índices INL e IPL.	Índice hematológico que resulta de la asociación de los índices INL e IPL, obtenido a partir de un hemograma realizado hasta 7 días previo al inicio del tratamiento	Alto (INL e IPL con valor mayor o igual al punto de corte respectivo). Moderado (INL con valor mayor o igual al punto de corte e IPL con valor menor al punto de corte; IPL con valor mayor o	Ordinal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje

		inicial, clínico o quirúrgico.	igual al punto de corte e INL con valor menor o igual al punto de corte). Bajo (INL e IPL con valor menor al punto de corte respectivo)		
--	--	--------------------------------	--	--	--

Tabla 1. Operacionalización de variables.

3.2. Población y muestra.

3.2.1. Población.

La población del presente estudio estuvo conformada por todos los pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer de estómago durante el periodo enero 2010 a diciembre 2015, reportados por el departamento de estadística de SOLCA Guayaquil. La población corresponde a un total de 1110 pacientes.

3.2.2. Muestra.

Se escogió una muestra no probabilística por conveniencia que incluye a todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de estómago en SOLCA Guayaquil y que cumplen con todos los criterios de inclusión y exclusión.

3.2.3. Criterios de inclusión.

- Edad superior a 18 años.
- Paciente con neoplasia maligna de estómago (CIE-10: C16) que recibió tratamiento onco-específico.
- Paciente con diagnóstico (entre enero 2010 y diciembre 2015), tratamiento y seguimiento realizado en SOLCA Guayaquil.
- Datos completos para análisis de las variables objeto de estudio.

3.2.4. Criterios de exclusión.

- Pacientes con otro tipo de neoplasia maligna sólida o hematológica concomitante.
- Pacientes con diagnóstico de recidiva tumoral de estómago.
- Pacientes con antecedente de infecciones crónicas activas.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con historial de consumo de corticoides.
- Pacientes con antecedentes patológicos: Síndrome de Cushing, trombocitopatía congénita, enfermedades reumatológicas, hepatopatía.

3.3. Métodos e instrumentos.

3.3.1. Procedimiento.

Se elaboró una solicitud dirigida al Jefe de docencia e Investigación de SOLCA matriz Guayaquil para tener acceso a la base de datos de los pacientes de la unidad de Gastroenterología.

Una vez identificados los pacientes acorde a los criterios de inclusión y exclusión. Se procedió a la recopilación y organización de información mediante una ficha clínica. Posteriormente se almacenaron los datos obtenidos en un documento de Excel, para el posterior análisis estadístico mediante el software SPSS

3.3.2. Recursos humanos y cronograma de actividades.

El autor es quien llevó a cabo todas las actividades necesarias para la realización del presente trabajo de investigación, bajo la guía y revisión constante por parte del tutor.

3.3.3. Recursos materiales.

- Papel y bolígrafo.
- Impresora.
- Computadora.
- Internet.
- Programa SPSS.

3.3.4. Análisis de datos.

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes y la distribución de las mismas fue comparada entre los grupos mediante el test de Chi cuadrado o el test de Fisher según sea apropiado. Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante el test t de STUDENT para dos muestras independiente o la prueba de Mann-Whitney según sea apropiado de acuerdo a la distribución. Se realizaron análisis ROC (*Receiver operator curve*) con la determinación del área debajo de la curva para definir un valor de los índices (INL y IPL) que prediga con mayor confiabilidad la variable dependiente.

Se evaluó la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y se evaluó la independencia de la asociación entre los pacientes con alto INL e IPL con la mortalidad a los 36 meses por medio de regresión de Cox. Se calcularon los *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC) para los factores analizados.

Se determinó como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$ para todos los análisis con un intervalo de confianza de 95%.

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS versión 24 (2016) y a partir de los resultados principales se generaron tablas y gráficos.

3.4. Aspectos éticos y legales.

El estudio presente fue aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Adicional a esto, se obtuvo aprobación por parte de la Dra. Tannia Rivera

Rivera, Jefe del departamento de Docencia e Investigación de SOLCA, matriz Guayaquil. La información obtenida será manejada bajo absoluta confidencialidad, por lo que a cada paciente se le asignará un código numérico que permite respetar la privacidad de cada uno de los pacientes involucrados. Previo a la aprobación del encargado del área estadística y el tutor de la institución, se recopilará la información en fichas clínicas. Es importante recalcar que la realización del presente trabajo de investigación no tendrá repercusiones negativas sobre los pacientes implicados, debido a que la información para el estudio será tomada de las historias clínicas, razón por la cual tampoco se realiza consentimiento informado a los pacientes. Sin embargo, los datos obtenidos generarán líneas bases para un adecuado abordaje.

Marco legal

La investigación cumple con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos relacionados se detallan a continuación:

- Art. 350 de la Constitución de la República del Ecuador: “El Sistema de Educación Superior tiene como finalidad (...) la investigación científica y tecnológica; (...), la construcción de soluciones para los problemas del país...” (Asamblea Constituyente).
- Art. 8. Inciso f. LOES, 2010: “(...) ejecutar programas de investigación de carácter científico, tecnológico y pedagógico que coadyuven al mejoramiento y protección del ambiente y promuevan el desarrollo sustentable nacional;(Asamblea Nacional, 2010).
- Art 12, inciso d. LOES, 2010: “Fomentar el ejercicio y desarrollo de (...) la investigación científica y todos los niveles y modalidades del sistema;”

- Art. 138. LOES, 2010: “Las instituciones del Sistema de Educación Superior fomentarán las relaciones interinstitucionales entre universidades, escuelas politécnicas e institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y conservatorios superiores tanto nacionales como internacionales, a fin de facilitar la movilidad docente, estudiantil y de investigadores, y la relación en el desarrollo de sus actividades académicas, culturales, de investigación y de vinculación con la sociedad”

4. Capítulo 4: Análisis y discusión de resultados.

4.1. Análisis de resultados.

Se seleccionó una población de 1110 pacientes; de los cuales cumplieron con criterios de inclusión 231 pacientes, se decidió considerar a todos los pacientes como muestra. Fueron excluidos del estudio 64 pacientes que presentaban otro tipo de neoplasia maligna concomitante, 16 pacientes con enfermedades reumatológicas, 7 pacientes que presentaban infecciones crónicas, 3 pacientes con recidiva tumoral, 2 pacientes embarazadas. De esta manera, 140 pacientes con diagnóstico de cáncer de estómago cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión por lo cual fueron considerados para el estudio. Las características epidemiológicas y tumorales de los pacientes se muestran en la tabla 2 y 3 respectivamente.

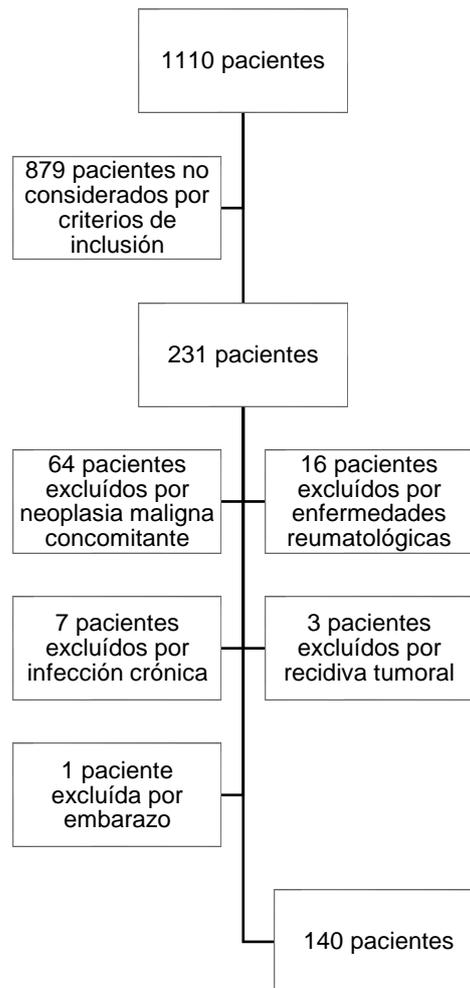


Figura 4. Distribución de pacientes bajo criterios de inclusión y exclusión. Fuente: autor.

Del total de pacientes mencionados, 77/140 (55%) fueron de género masculino, con una media de edad de 55 años y una media de 59 años para el género femenino (45%).

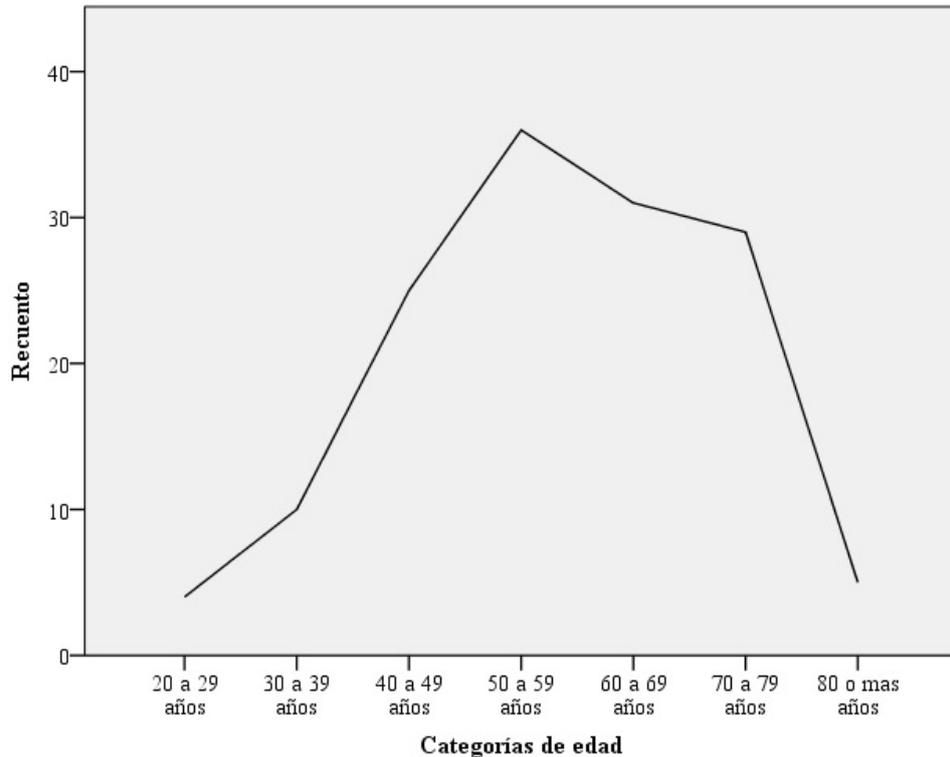


Gráfico 1. Gráfico de línea. Distribución por categoría edad de la muestra de pacientes.

Fuente. Elaborado por autor.

La edad de los pacientes varió desde 24 hasta los 87 años de edad, con una media de 57 años para la población en general. En el intervalo de edad de 50-59 años existe la mayor cantidad de casos de la enfermedad 36/140 pacientes (25,7%).

SOLCA matriz Guayaquil, al ser un hospital de referencia, admite a pacientes de distintas localidades del país, principalmente de la región Costa. La mayor parte de la población pertenece a la provincia del Guayas 98/140 (70%), seguido de Los Ríos 12/140 (8,6%), El Oro con 8/140 (5,7%), Esmeraldas 6/140 (4,3%) y Manabí 5/140 (3,6%) como las más representativas.

La distribución de la población de acuerdo al estado civil determina que la mayor parte de pacientes son casados 63 (45%), seguido de solteros 35 (25%), unión libre 29 (20,7%), viudos 10 (7,1%) y divorciados 3 (2,1%).

De acuerdo a la ocupación, se reconoce que la mayor parte de pacientes labora en quehaceres domésticos 51 (36,4%), seguido de aquellos que no realizan actividades 28 (20%), agricultores 21 (15%), comerciantes 10 (7,1%) como los más representativos.

Acorde al nivel de instrucción educativa la población se distribuye en instrucción primaria 67 (47,9%), secundaria 50 (35,7%), superior 11 (7,9) y ninguna 12 (8,6).

La mayor parte de la población en estudio es de raza mestiza 137 (97,9%), no obstante también se reconocieron pacientes de raza afrodescendiente 2 (1,4%) y raza blanca 1 (0,7%).

Tabla 2. Características Epidemiológicas y Demográficas

Características Epidemiológicas		N = 140
Sexo, n (%)	Masculino	77 (55)
	Femenino	63 (45)
Edad (años), media ± DE		58 ± 14
Categorías de edad, n (%)	20 a 29 años	4 (2,9)
	30 a 39 años	10 (7,1)
	40 a 49 años	25 (17,9)
	50 a 59 años	36 (25,7)
	60 a 69 años	31 (22,1)
	70 a 79 años	29 (20,7)
	80 años o más	5 (3,6)
Lugar de Residencia, n (%)	Bolívar	2 (1,4)
	Cañar	1 (0,7)
	El Oro	8 (5,7)
	Esmeraldas	6 (4,3)
	Guayas	98 (70)

	Los Ríos	12 (8,6)
	Manabí	5 (3,6)
	Santa Elena	2 (1,4)
	Sto. Domingo de los Tsáchilas	6 (4,3)
Estado Civil, n (%)	Soltero	35 (25)
	Unión Libre	29 (20,7)
	Casado	63 (45)
	Divorciado	3 (2,1)
	Viudo	10 (7,1)
Ocupación, n (%)	Ninguna	28 (20)
	Agricultor	21 (15)
	Comerciante	10 (7,1)
	Quehaceres domésticos	51 (36,4)
	Otros	30 (21,4)
Instrucción, n (%)	Ninguna	12 (8,6)
	Primaria	67 (47,9)
	Secundaria	50 (35,7)
	Superior	11 (7,9)
Raza, n (%)	Mestizo	137 (97,9)
	Blanco	1 (0,7)
	Afrodescendiente	2 (1,4)

Fuente: Elaborado por autor.

El tipo histológico de cáncer de estómago que más se detectó en la población fue el adenocarcinoma de tipo intestinal 78/140 (55,7%), seguido del adenocarcinoma difuso 52/140 (37,1%), adenocarcinoma de tipo mixto 9/140 (6,4%) y un único caso de Linfoma gástrico de células pequeñas (0,7%).

El tamaño de las lesiones tumorales encontradas fue en promedio de $6,2 \pm 3,3$ cm.

Fue más frecuente encontrar en las biopsias de los pacientes, tumores con poco grado de diferenciación 73/140 (52,1%), a diferencia de los tumores con moderado grado de diferenciación 46 (32,9%) y tumores bien diferenciados 21 (15%).

En la tabla 3 se evidencia que acorde a las características del tumor y su expansión, la mayor parte de pacientes fueron estadificados como pacientes con una enfermedad avanzada metastásica, es decir en estadio IV 44 (31,4%) y enfermedad localmente avanzada, es decir en estadio III 66 (47,1%), en comparación a los encontrados en estadio II 22 (15,7%) y en estadio I 8 (5,7%). El 31,4% de pacientes de la muestra presentó metástasis. Siendo la localidad de más frecuencia de metástasis a nivel de peritoneo 35/44 (79,6%), en comparación a otros sitios de metástasis 9/44 (20,4%).

Tabla 3. Principales características tumorales

		N=140
Histopatología, n (%)	Adenocarcinoma Intestinal	78 (55,7)
	Adenocarcinoma difuso	52 (37,1)
	Adenocarcinoma intestinal y difuso	9 (6,4)
	Otros	1 (0,7)
Tamaño (cm), media ± DE		6,2 ± 3,3
Diferenciación, n (%)	Bien diferenciado	21 (15)
	Moderadamente diferenciado	46 (32,9)
	Indiferenciado	73 (52,1)
TNM, n (%)	IA, IB	8 (5,7)
	IIA, IIB	22 (15,7)
	IIIA, IIIB, IIIC	66 (47,1)
	IV	44 (31,4)
Metástasis, n (%)	M0	96 (68,6)
	M1	44 (31,4)
Metástasis peritoneal, n (%)	Sí	35 (79,6)
	No	9 (20,4)

Fuente: Elaborado por autor.

En la tabla 4 se visualiza que 104/140 (74,3%) pacientes lograron ser candidatos para tratamiento quirúrgico. La quimioterapia adyuvante fue

aplicada en 83 (57,1%) pacientes, mientras que su administración como neoadyuvante se realizó a 39 (27,9%) pacientes y su no aplicación ocurrió en 18 (12,9%) pacientes. Asimismo la radioterapia adyuvante fue aplicada en 47 (33,6%) pacientes, mientras que su administración como neoadyuvante se realizó a 13 (9,3%) pacientes y su no aplicación ocurrió en 80 (57,1%) pacientes.

Tabla 4. Frecuencia y porcentajes de tratamientos de los pacientes ingresados.

Tratamiento		Frecuencia	Porcentaje
Quimioterapia	No	18	12,9%
	Neoadyuvante	39	27,9%
	Adyuvante	83	59,3%
Radioterapia	No	80	57,1%
	Neoadyuvante	13	9,3%
	Adyuvante	47	33,6%
Cirugía		104	74,3%

Fuente: Elaborado por autor.

En la tabla 5, se detalla la media de supervivencia total de los pacientes involucrados en el presente estudio, que corresponde a 22 ± 1 meses; y el Tiempo Medio de Supervivencia (TMS) correspondiente a 21 (RIC 39-15) meses, considerando que se conoce el tiempo de supervivencia de cada paciente incluso más allá del seguimiento establecido. Las tasas de supervivencia a 12, 24 y 36 meses son 77,9%, 47,1%, 29,3% respectivamente (Tabla 5) (Gráfico 2).

Tabla 5. Perfil de supervivencia de los pacientes evaluados.

Perfil de Supervivencia	N =140
Supervivencia a los 12 meses, n (%)	109 (77,9)
Supervivencia a los 24 meses, n (%)	66 (47,1)
Supervivencia a los 36 meses, n (%)	41 (29,3)
Supervivencia total, mediana (RIC)	21 (39 – 15)
Supervivencia total, media \pm DE	22 \pm 1

Fuente: Elaborado por autor.

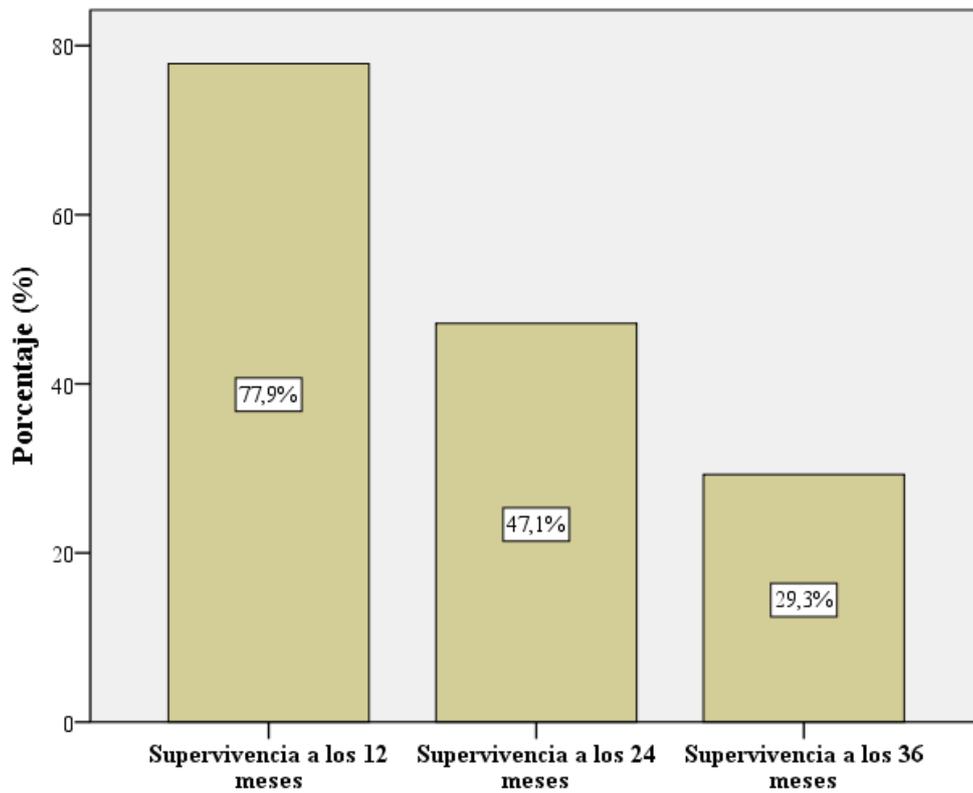


Gráfico 2. Gráfico de barras que muestra los porcentajes según la supervivencia a los 12, 24 y 36 meses.

Fuente: Elaborado por autor.

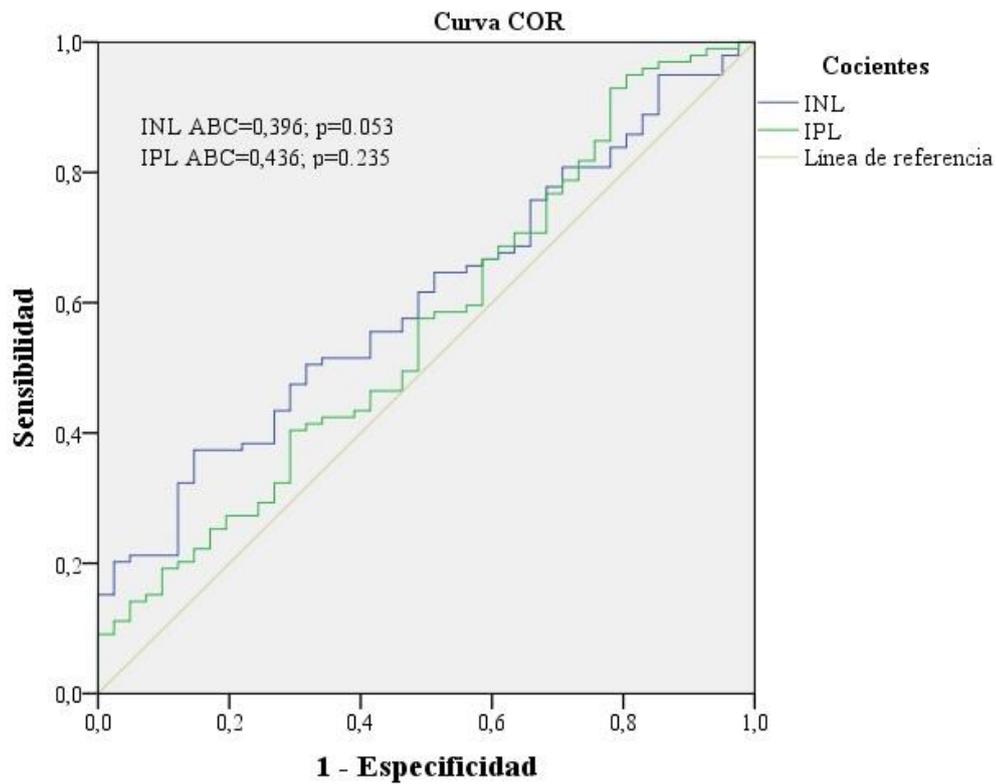


Gráfico 3. Curva COR con las respectivas áreas bajo la curva de INL e IPL.

Fuente: Elaborado por autor.

Bajo el análisis ROC (*Receiver operator curve*) con la determinación del área debajo de la curva se definió un valor o punto de corte de los índices (INL e IPL). Debido a la baja confiabilidad de los índices que se observa en el análisis, con un valor p no significativo se optó por ajustar como punto de corte para los índices INL e IPL el valor correspondiente al percentil 75. Asimismo se estableció la sensibilidad y especificidad correspondiente.

Tabla 6. Puntos de corte con mayor especificidad que compromete la sensibilidad debido a la pobre confiabilidad de los índices.

<u>Índice</u>	<u>Punto de Corte</u>	<u>Sensibilidad</u>	<u>Especificidad</u>
<u>INL</u>	<u>3,77</u>	<u>30%</u>	<u>87%</u>
<u>IPL</u>	<u>299,1</u>	<u>30%</u>	<u>80%</u>

Fuente: Elaborado por autor.

De esta manera, se determina valores normales (INL \leq 3,77 e IPL \leq 299,1) y elevados o patológicos (INL $>$ 3,77 e IPL $>$ 299,1) para ambas variables.

Tabla 7. Distribución de las variables categóricas y la diferencia de promedios de las cuantitativas en relación con el INL.

Principales Características		INL $>$ 3,77 (n=35)	INL \leq 3,77 (n=105)	Valor p
Sexo, n (%)	Masculino	22 (62,9)	55 (52,4)	0.087
	Femenino	13 (37,1)	50 (47,6)	
Edad (años), media \pm DE		60 \pm 15	57 \pm 13	$<$ 0.001*
Histopatología, n (%)	Adenocarcinoma Intestinal	19 (54,3)	59 (56,2)	0.0764
	Adenocarcinoma difuso	14 (40)	38 (36,2)	
	Adenocarcinoma intestinal y difuso	2 (5,7)	7 (6,7)	
	Otros	0	1 (1)	
Tamaño (cm), media \pm DE		6,9 \pm 3,3	6 \pm 3,3	0.002*
Diferenciación, n (%)	Bien diferenciado	5 (14,3)	16 (15,2)	0.975
	Moderadamente diferenciado	12 (34,3)	34 (32,4)	
	Indiferenciado	18 (51,4)	55 (52,4)	
IA, IB, n (%)		1 (2,9)	7 (6,7)	0.054
IIA, IIB, n (%)		3 (8,6)	19 (18,1)	0.283
IIIA, IIIB, IIIC, n (%)		15 (42,8)	51 (48,5)	0.698
IV, n (%)		16 (45,7)	28 (26,7)	0.004*

Lugar de metástasis, n (%)	Peritoneo	14 (40)	21 (20)	0.548**
	Otras localizaciones	2 (5,7)	7 (6,7)	
Quimioterapia, n (%)	Neoadyuvante	14 (40)	25 (23,8)	0.836
	Adyuvante	17 (48,6)	66 (62,9)	
Radioterapia, n (%)	Neoadyuvante	4 (11,4)	9 (8,6)	0.927
	Adyuvante	9 (25,7)	38 (36,2)	
Cirugía, n (%)		21 (60)	83 (79)	0.287
Supervivencia a los 12 meses, n (%)		19 (54,3)	90 (85,7)	0.023*
Supervivencia a los 24 meses, n (%)		11 (31,4)	55 (52,4)	0.033*
Supervivencia a los 36 meses, n (%)		5 (14,3)	36 (34,3)	0.010*
Supervivencia total en meses, media \pm DE		16 \pm 2	25 \pm 1	<0.001*

*: $p < 0.05$.

**Análisis realizado bajo el total de pacientes con metástasis.

Fuente: Elaborado por autor.

La media de edad de los pacientes con INL elevado en nuestra muestra seleccionada 60 ± 15 años es significativamente mayor que en pacientes con niveles bajos de INL que presentan una edad media de 57 ± 13 ($p < 0.001$).

La media del tamaño de la lesión tumoral de los pacientes con INL elevado ($6,9 \pm 3,3$) es significativamente superior en comparación a la que presentan los pacientes con INL bajo ($6 \pm 3,3$) ($p=0.002$).

Los pacientes con INL elevado (45,7%) en nuestra muestra seleccionada se asocian significativamente a estadificación en etapa IV en comparación a los pacientes con INL bajo (26,7%) ($p=0.004$).

La tasa de supervivencia a 12 meses es significativamente superior en pacientes con INL bajo (85,7%) en comparación a la que presentan los pacientes con INL elevado (54,3%) ($p=0.023$).

La tasa de supervivencia a 24 meses es significativamente superior en pacientes con INL bajo (52,4,7%) en comparación a la que presentan los pacientes con INL elevado (31,4%) (p=0.033).

La tasa de supervivencia a 36 meses es significativamente superior en pacientes con INL bajo (34,3%) en comparación a la que presentan los pacientes con INL elevado (14,3%) (p=0.010).

El tiempo de supervivencia total en promedio es significativamente superior en pacientes con INL bajo (25 ± 1) en comparación a la que presentan los pacientes con INL elevado (16 ± 2), (p<0.001).

Tabla 8. Distribución de las variables categóricas y la diferencia de promedios de las cuantitativas en relación con el IPL.

Principales Características		IPL >299,1 (n=35)	IPL ≤ 299,1 (n=105)	Valor p
Sexo, n (%)	Masculino	21 (60)	56 (53,3)	0.982
	Femenino	14 (40)	49 (46,7)	
Edad (años), media ± DE		54 ± 15	59 ± 13	0.021*
Histopatología, n (%)	Adenocarcinoma Intestinal	16 (45,7)	62 (59)	0.043*
	Adenocarcinoma difuso	18 (51,4)	34 (32,4)	
	Adenocarcinoma intestinal y difuso	1 (2,9)	8 (7,6)	
	Linfoma gástrico de células pequeñas	0	1 (1)	
Tamaño (cm), media ± DE		6,9 ± 3,1	6 ± 3,3	0.001*
Diferenciación, n (%)	Bien diferenciado	2 (5,7)	19 (18,1)	0.041*
	Moderadamente diferenciado	10 (28,6)	36 (42,3)	
	Indiferenciado	23 (65,7)	50 (47,6)	
IA, IB, n (%)		1 (2,9)	7 (6,7)	0.243
IIA, IIB, n (%)		1 (2,9)	21 (20)	0.032*
IIIA, IIIB, IIIC, n (%)		17 (48,6)	49 (46,7)	0.352
IV, n (%)		16 (45,7)	28 (26,7)	0.002*
Peritoneo		13 (37,1)	22 (20,9)	0.863**

Lugar de metástasis, n (%)	Otras localizaciones	3 (8,6)	6 (5,7)	
Quimioterapia, n (%)	Neoadyuvante	16 (45,7)	23 (21,9)	0.865
	Adyuvante	15 (42,9)	68 (64,8)	
Radioterapia, n (%)	Neoadyuvante	6 (17,1)	7 (6,7)	0.754
	Adyuvante	8 (22,9)	39 (37,1)	
Cirugía, n (%)		19 (54,3)	85 (81)	0.864
Supervivencia a los 12 meses, n (%)		21 (60)	88 (83,8)	0.098
Supervivencia a los 24 meses, n (%)		13 (37,1)	53 (50,5)	0.051
Supervivencia a los 36 meses, n (%)		8 (22,9)	33 (31,4)	0.003*
Supervivencia total, media \pm DE		18 \pm 2	24 \pm 1	0.006*

*: $p < 0.05$.

Fuente: Elaborado por autor.

La media de edad de los pacientes con IPL elevado en nuestra muestra seleccionada es de 54 ± 15 años y es significativamente menor que en pacientes con niveles bajos de IPL que presentan una edad media de 59 ± 13 ($p=0.021$).

Los niveles de IPL elevado se asocian a adenocarcinoma de tipo difuso, mientras que los niveles bajos de IPL se asocian a adenocarcinoma de tipo intestinal y mixto ($p=0.043$).

La media del tamaño de la lesión tumoral de los pacientes con IPL elevado ($6,9 \pm 3,1$) es significativamente superior en comparación a la que presentan los pacientes con IPL bajo ($6 \pm 3,3$) ($p=0.001$).

El IPL bajo el punto de corte (18,1% vs 5,7%) se asocia a un buen grado histológico de diferenciación, mientras que el IPL sobre el punto de corte (65,7% vs 47,6%) se asocia a pobre grado de diferenciación ($p=0.041$).

Los pacientes con IPL bajo el punto de corte (20%) en nuestra muestra seleccionada se asocian significativamente a la estadificación en

Etapa II en comparación a los pacientes con IPL sobre el punto de corte (2,9%) ($p=0.032$).

Los pacientes con IPL elevado (45,7%) en nuestra muestra seleccionada se asocian significativamente a estadificación en etapa IV en comparación a los pacientes con IPL bajo (26,7%) ($p=0.002$).

La tasa de supervivencia a 36 meses es significativamente superior en pacientes con IPL bajo (31,4%) en comparación a la que presentan los pacientes con IPL elevado (22,9%) ($p=0.003$).

El tiempo de supervivencia total en promedio es significativamente superior en pacientes con IPL bajo (24 ± 1) en comparación a la que presentan los pacientes con IPL elevado (18 ± 2), ($p=0.006$).

Tabla 9. Media y mediana de supervivencia utilizando el INL.

INL	Estimación	Media			Mediana			
		Error estándar	IC 95 %		Estimación	Error estándar	IC 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
$\leq 3,77$	24,552	1,017	22,559	26,546	24,000	1,806	20,460	27,540
$> 3,77$	15,800	1,957	11,963	19,637	15,000	4,126	6,913	23,087
Global	22,364	0,961	20,480	24,248	21,000	1,408	18,239	23,761

Fuente: Elaborado por autor.

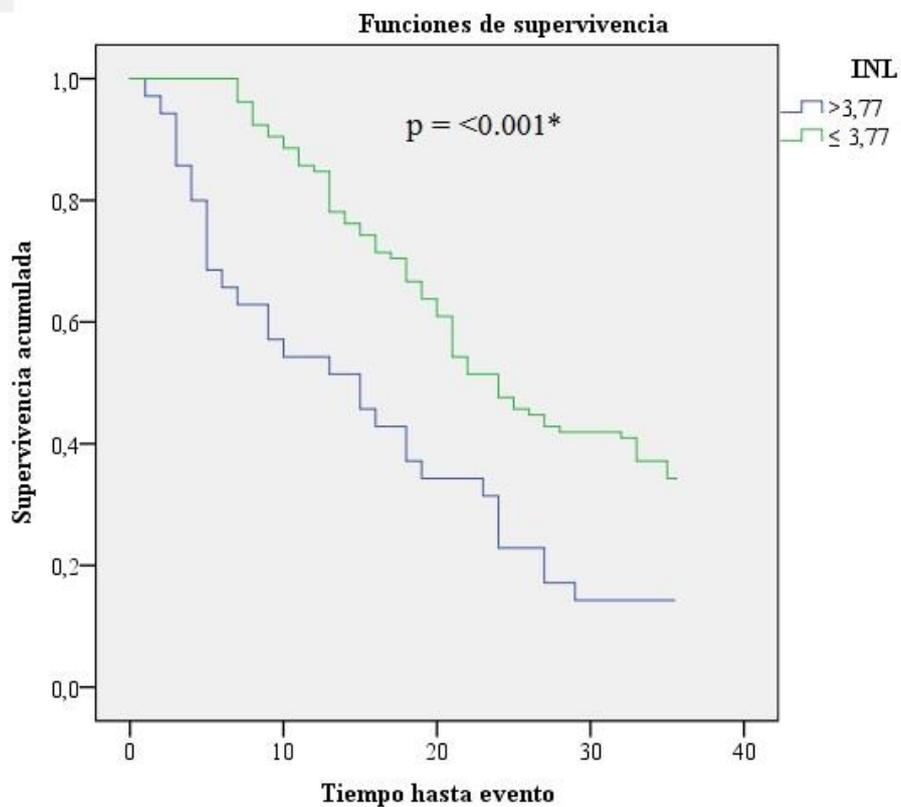


Gráfico 4. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes con INL elevado en relación al INL normal según punto de corte prefijado. Prueba Log Rank (Mantel Cox)*

Fuente: Elaborado por autor.

Para investigar si un alto valor de INL reflejaba un mal pronóstico para los pacientes, se realizó un análisis de Kaplan-Meier y una prueba de log-rank.

Los 35 pacientes en el grupo de elevado INL tuvieron un peor pronóstico (Tiempo Medio de Supervivencia, 15 meses) que los 105 pacientes en el grupo de bajo INL (TSM, 24 meses) ($p < 0.001$) (tabla 9).

Tabla 10. Media y mediana de supervivencia utilizando el IPL.

IPL	Estimación	Media			Mediana			
		Error estándar	IC 95 %		Error estándar	IC 95 %		
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤ 299,1	23,829	1,041	21,789	25,868	23,000	1,366	20,322	25,678
> 299,1	17,971	2,075	13,904	22,039	15,000	4,435	6,307	23,693
Global	22,364	0,961	20,480	24,248	21,000	1,408	18,239	23,761

Fuente: Elaborado por autor.

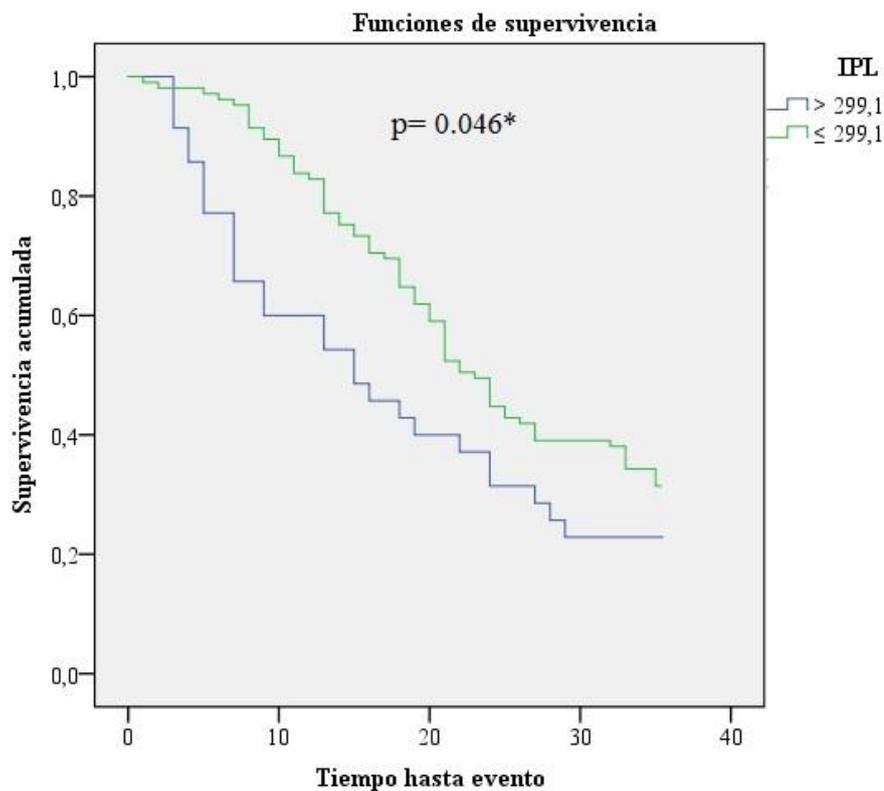


Gráfico 5. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes con IPL elevado en relación al IPL normal según punto de corte prefijado. Prueba Log Rank (Mantel Cox)*

Fuente: Elaborado por autor.

Para investigar si un alto valor de IPL reflejaba un mal pronóstico para los pacientes, se realizó un análisis de Kaplan-Meier y una prueba de log-rank.

Los 35 pacientes en el grupo de elevado IPL tuvieron un peor pronóstico (TSM, 15 meses) que los 105 pacientes en el grupo de bajo IPL (TSM, 23 meses) ($p=0.046$) (tabla 10).

Tabla 11. Media y mediana de supervivencia utilizando el número de índices alterados.

Índices alterados	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	IC 95 %		Estimación	Error estándar	IC 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Ninguno	24,878	1,073	22,774	26,981	24,000	1,895	20,285	27,715
Un solo índice	20,067	2,140	15,872	24,261	22,000	4,108	13,948	30,052
Ambos índices	14,500	2,598	9,409	19,591	9,000	6,708	0,000	22,148
Global	22,364	0,961	20,480	24,248	21,000	1,408	18,239	23,761

Fuente: Elaborado por autor.

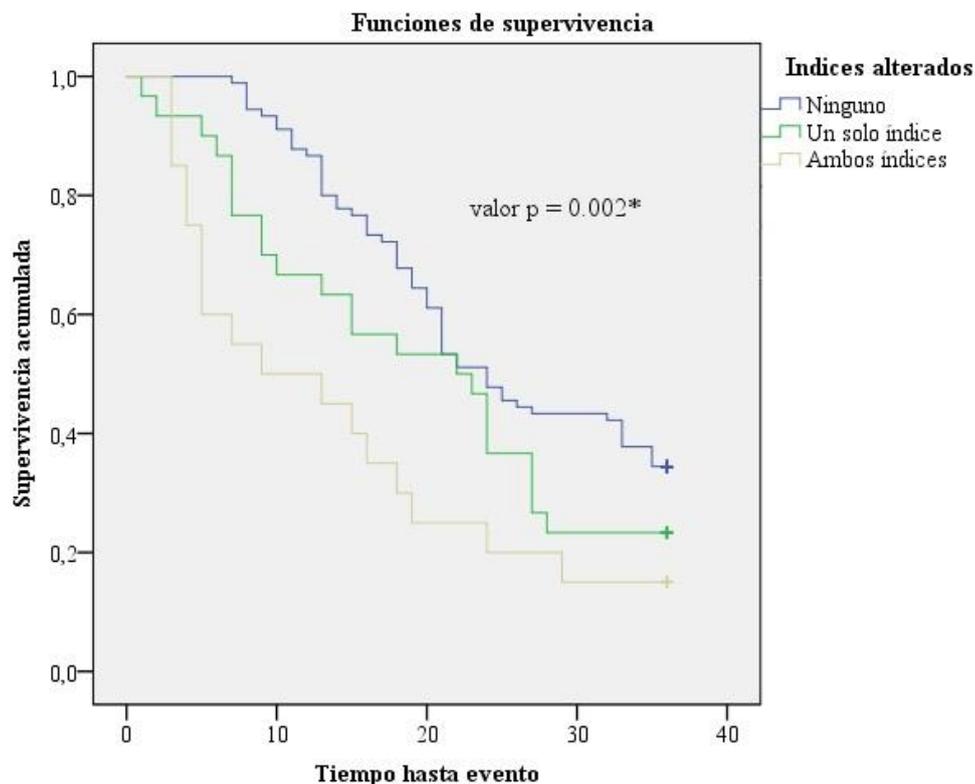


Gráfico 6. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes sin alteraciones en los índices, con un solo índice alterado (INL o IPL), con alteraciones en los índices.

ambos índices alterados. Prueba Log Rank (Mantel Cox) * Fuente: Elaborado por autor.

La mediana de supervivencia de los pacientes según el INL-IPL se dividió en tres grupos, el primero para los que no presentaban ningún índice elevado (24 meses), el segundo para los que presentaban sólo un índice elevado (22 meses); y el tercero para los que presentaban tant el INL como el IPL elevados (9 meses), encontrándose así que el peor pronóstico lo presenta el grupo de pacientes con ambos índices hematológicos elevados ($p=0.002$) (tabla 11).

Tabla 12. Regresión de Cox en el que se muestra los factores independientes de riesgo de mortalidad para cada unidad de tiempo. Se muestra el HR ajustado para covariables con IC 95%.

Variables en el modelo	B	HR	95,0% IC para HR		valor p
			Inferior	Superior	
INL elevado ($\geq 3,77$)	0,824	2,280	1,345	3,864	0,002
IPL elevado ($\geq 299,1$)	0,017	1,018	0,596	1,739	0,949
INL e IPL elevados vs. uno de los índices elevados	0,066	1,068	0,636	1,795	0,803
Sexo masculino vs femenino	0,250	1,284	0,851	1,937	0,234
Edad (años)	-0,001	0,999	0,984	1,015	0,940
Moderadamente diferenciado vs. Bien diferenciado	0,270	1,310	0,683	2,511	0,417
Pobrementemente diferenciado vs. Bien diferenciado	0,478	1,613	0,855	3,043	0,140
Presencia de metástasis	0,990	2,691	1,781	4,066	0,000

Fuente: Elaborado por autor.

Bajo el análisis multivariable con regresión de Cox, se establece que en nuestra muestra seleccionada, un valor elevado de INL (HR: 2,28) es un factor pronóstico independiente de la supervivencia, así como la presencia de metástasis (HR: 2,69)(tabla1).

4.2. Discusión de resultados.

El presente estudio describió inicialmente las características clínico-epidemiológicas y tumorales de la muestra seleccionada que corresponde a 140 pacientes con cáncer de estómago que se sometieron a tratamiento onco-específico.

Acorde a la información encontrada en investigaciones previas, la respuesta inflamatoria frente a una neoformación de carácter maligno puede llegar a ser tan elevada que representa una amenaza para la indemnidad de células y tejidos sanos de un paciente. Ante esto, algunos autores establecen que la respuesta inflamatoria sistémica se asocia a una pobre supervivencia en pacientes con cáncer de estómago (11). Los distintos investigadores han empleado algunos marcadores biológicos como una herramienta para medir de manera objetiva la respuesta inflamatoria en un paciente, entre estos se encuentran los índices hematológicos que se emplearon en el presente estudio. De acuerdo a Xin-Ji et al. a través de un metaanálisis se demostró que los niveles elevados tanto de INL como de conteo absoluto de plaquetas se asocian a un pobre pronóstico en los pacientes con cáncer de estómago (11). Similar a los hallazgos mencionados, en el análisis respectivo de supervivencia del presente estudio, se evidenció que los pacientes con elevados niveles de los índices hematológicos INL e IPL presentan un pronóstico desfavorable en comparación a aquellos pacientes cuyos niveles de los mencionados marcadores biológicos se mantienen por debajo del punto de corte establecido en este estudio.

Según la literatura, los resultados obtenidos se pueden explicar por el hecho de que elevados niveles de INL son reflejo de una respuesta incrementada de neutrófilos frente a una tumoración. No obstante los neutrófilos entre todas sus funciones son células con la capacidad de almacenar y secretar una gran parte de Factor de Crecimiento Vascular

Endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés), del cual se piensa que juega un rol esencial en el desarrollo y progresión de una tumoración maligna (20), así mismo estas células potencian el crecimiento tumoral por la activación de las citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-6, y a través del agotamiento de aminoácidos generan un ambiente óptimo para la angiogénesis y el potencial metastásico del cáncer (69). Otro hecho importante es la linfocitopenia relativa que se refleja en un INL elevado, puesto que estos pacientes tendrían una deficiente respuesta celular antitumoral mediada por linfocitos, en la que se presenta un incremento de linfocitos T supresores CD8+ acompañado de la disminución de linfocitos T colaboradores CD4+. Además de estos acontecimientos, existe evidencia que la respuesta inflamatoria sistémica se asocia a la disminución progresiva a nivel nutricional y funcional en los pacientes con cáncer conllevado a un mal pronóstico en su supervivencia (6).

No se ha establecido un punto de corte específico a emplear para los índices hematológicos como marcadores biológicos para diferenciar un estado normal de uno patológico, es decir, que indique que un paciente se encuentra en un mayor nivel de inflamación sistémica. Se destaca en la literatura distintos trabajos en los que obtienen un punto de corte para la población en estudio. Algunos autores han empleado la media y mediana como puntos de corte, también han encontrado válido emplear el percentil 50 y 75 como límite superior, otros lo han establecido mediante el análisis a través de curvas ROC. En el trabajo de Forget et al. se estableció un punto de corte para el INL, el cual se definió como valor normal dentro del rango 0.78 – 3.53, a pesar de que destacaron que puede ser válido para usar en otra población, indicaron que la limitación es que se emplee con adultos, no geriátricos (21 – 66 años). En la elaboración del presente estudio se definió puntos de corte mediante el análisis con curvas ROC, sin embargo se obtuvo un pobre resultado con baja confiabilidad tanto para INL como IPL. Ante esto se asignó el punto de corte como el percentil 75 del valor para ambos índices acorde a los datos obtenidos de nuestra población

y que en el caso de INL se obtuvo un valor de 3,77; muy cercano al punto de corte establecido en el trabajo de Forget.

Ciertas investigaciones previas que se enfocan en demostrar la validez de INL e IPL han arrojado resultados favorables. De acuerdo a algunos autores el IPL es superior al INL como factor pronóstico, sin embargo esto depende de las características clínicas y patológicas de los pacientes. Acorde al estudio de Lian et al. que incluyó a 162 pacientes, los niveles de INL e IPL se encuentran significativamente más elevados en pacientes con cáncer de estómago que en la población sana. A su vez los resultados indicaron que los bajos niveles de INL e IPL se correlacionan con características clínico patológicas leves y estadificación temprana del tumor. Es importante destacar que el estudio citado se enfocó en una población de pacientes con cáncer de estómago en estadio temprano y que además realizaron una estricta obtención de la muestra de sangre que fue limitada a un día previo al tratamiento quirúrgico (68). Si bien es cierto, en el presente estudio no se empleó una cohorte de pacientes sanos, ni una estricta obtención de las muestras y se incluyeron pacientes con estadificación bastante heterogénea en la que predomina los estadios avanzados, se obtuvo resultados similares. Se destaca que el INL obtenido a partir de un hemograma realizado hasta 7 días previo al inicio del tratamiento onco-específico que se decide en un paciente, fue el mejor índice hematológico que permite establecer un pronóstico adecuado, ya que además se demostró que los elevados niveles de este índice se asocian significativamente a el aumento de la edad, mayor tamaño de lesión tumoral, estadificación en etapa IV, menor tasa de supervivencia a los 12, 24 y 36 meses.

Un estudio similar, que midió el INL pre tratamiento mostró que el índice es un predictor independiente del resultado específico de la enfermedad en cualquier población con cáncer. Se descubrió que los valores elevados de INL están asociada con una serie de variables que demostraron ser

predictivas de peores resultados. Estos incluyen características del paciente, como el sexo masculino, la edad avanzada y la raza caucásica y las características del tumor, que incluyen estadios T y N más altos, diferenciación deficiente, ubicación de la unión de GE e invasión vascular. Y además de ello, también se encontró al INL como una variable continua que predecía independientemente la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), lo que sugirió que el INL puede ser un predictor de resultados oncológicos y puede ayudar en el proceso de toma de decisiones clínicas. Se estimó que cada aumento de unidad en el INL, se relaciona a un aumento de aproximadamente 10% en el riesgo de muerte relacionada con el cáncer (72).

Otros estudios previos al mencionado anteriormente, sobre INL se vieron limitados por poblaciones de pacientes pequeñas o por el uso de valores de corte arbitrarios, que es similar a lo que ocurre en nuestra muestra seleccionada. Específicamente para el cáncer gástrico, Yamanaka et al estudiaron la asociación de INL a la supervivencia en 1.220 pacientes no quirúrgicos con enfermedad en estadio IV que se inscribieron en ensayos prospectivos para evaluar la eficacia del medicamento S-1 (67), mientras Shimada et al evaluaron a 1,028 pacientes con adenocarcinoma gástrico primario que se sometieron a gastrectomía (71). Si bien ambos grupos encontraron que el INL estaba asociado con la supervivencia, dicotomizaron la población del estudio con un valor de corte arbitrario que limita el poder estadístico de sus análisis.

De manera similar el IPL obtenido a partir de un hemograma realizado hasta 7 días previo al tratamiento onco-específico que se decide en un paciente obtuvo resultados favorables como factor pronóstico, pero no superior al INL. Se demostró que los elevados niveles de IPL se asocian significativamente a menor edad de los pacientes, a adenocarcinoma de tipo difuso, lesión tumoral de mayor tamaño, pobre grado de diferenciación

histológico, menor tasa de estadificación en etapa II, mayor tasa de estadificación en etapa IV, menor tasa de supervivencia a 36 meses.

Un estudio que investigó los índices hematológico INL e IPL como factores pronósticos encontró que los grupos con altos valores de INL e IPL se asociaron significativamente con un mal pronóstico. De manera similar, al presente estudio, el INL fue un factor pronóstico independiente para la supervivencia global [(HR)=1.403; p=0,023]; sin embargo, el IPL no lo fue (p = 0.788) (16).

Bajo el análisis multivariable se demostró que los elevados niveles de INL (HR: 2,28) y la presencia de metástasis son fuertes estimadores de pobre supervivencia (HR: 2,69), que son resultados similares a estudios previos y que demuestran que los índices hematológicos deben ser analizados en una muestra más representativa para confirmar su utilidad en nuestra población, puesto que ya tuvieron resultados significativos en nuestra muestra seleccionada.

En el presente estudio fue notorio que la mayor parte de pacientes se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad y es importante destacar este punto ya que la utilidad los marcadores hematológicos puede llegar a ser aún superior de la ya propuesta. Borda et al. emplearon al INL como un predictor pretratamiento sobre la posibilidad de resección R0 en pacientes diagnosticados en estadio temprano y que por lo tanto se consideran como casos quirúrgicos con intención curativa, obteniendo resultados positivos ya que los niveles normales de INL al momento del diagnóstico se relacionaron de manera significativa e independiente a resección tumoral R0 con mayor frecuencia. Aunque estos hallazgos no fueron objeto de estudio en la presente investigación, permiten sustentar que la utilidad de los índices hematológicos puede ir más allá de lo ya descrito en la literatura (19).

Las explicaciones sobre la relación que se ha encontrado entre INL alto y mal pronóstico en los pacientes se han mencionado previamente. Sin embargo, es válido volver a destacar que la inmunidad celular alterada en donde los neutrófilos exageran su respuesta frente al tumor, así como los linfocitos disminuyen su función antitumoral de manera efectiva, facilitan un microambiente que permite la progresión de la enfermedad. Además, la inflamación sistémica está estrechamente relacionada con el estado nutricional y la disminución de la función orgánica en pacientes con cáncer; por lo tanto, el resultado es un pronóstico poco favorable (1).

5. Capítulo 5: Conclusiones y recomendaciones.

5.1. Conclusiones.

Bajo el respectivo análisis se concluye que el cáncer de estómago es un problema de salud pública a nivel de hospitales de especialidad, dado la alta letalidad de la enfermedad. Hay mayor predominancia en varones que en mujeres, así como el diagnóstico de enfermedad localmente avanzada y metastásica en la mayor parte de pacientes involucrados. A pesar de que es más frecuente en pacientes cuya edad rodea los 50 años, en la información recolectada se encontró pacientes adultos jóvenes de 20 – 30 años. Al igual que en bibliografía previa, se llegó a encontrar que el tipo histológico más frecuente de esta neoplasia en la población ecuatoriana es el adenocarcinoma de tipo intestinal.

Fue notable el decaimiento progresivo de la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer de estómago de la población analizada, durante el periodo de seguimiento establecido. A grandes rasgos, es notable que la población no posee un buen pronóstico de supervivencia frente a esta enfermedad.

A pesar de haber obtenido los puntos de corte para el INL e IPL, no demostraron tener buena confiabilidad, puesto que se sacrificó la sensibilidad a costas de una buena especificidad. No obstante, al realizar el análisis de supervivencia acorde al punto de corte establecido para los índices hematológicos, se demostró que son factores que permiten estimar el pronóstico de la supervivencia de un paciente con cáncer de estómago y que a su vez se relaciona con otras características clínico-patológicas de gran relevancia al momento del estudio de pacientes que cursan este tipo de neoplasia maligna.

El análisis de la supervivencia realizado con el INL demostró tener una mayor significancia estadística en comparación al IPL. Si bien es cierto que la combinación de ambos índices aumenta la significancia estadística a la obtenida con el IPL por sí solo, resulta que no es superior a la que ofrece el INL por sí solo como factor pronóstico de supervivencia.

Así mismo, se destaca que un valor anormal o elevado de INL es un factor de riesgo de mortalidad independiente, al igual que la presencia de metástasis, la cual es una variable que ya se conoce bastante bien que es un indicativo de curso avanzado de la enfermedad.

5.2. Recomendaciones.

- El presente estudio representa un punto de partida para el desarrollo de investigaciones con respecto a factores pronósticos de bajo costo como lo son los índices hematológicos en pacientes con cáncer de estómago.
- Ante la falta de antecedentes bibliográficos de manera específica en nuestra zona geográfica, es imprescindible realizar nuevos estudios, de preferencia que sean prospectivos y multicéntricos, con mayor periodo de seguimiento que permitan corroborar el valor pronóstico de los índices hematológicos en pacientes con cáncer de estómago.
- Se sugiere el empleo de índices hematológicos, específicamente el INL como una herramienta adicional que permite estimar el pronóstico de un paciente con cáncer de estómago de nuestra población.

Referencias Bibliográficas.

1. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 May;23(5):700–13.
2. Lin J-X, Xie X-S, Weng X-F, Zheng C-H, Xie J-W, Wang J-B, et al. Low expression of CDK5RAP3 and DDRGK1 indicates a poor prognosis in patients with gastric cancer. *World journal of gastroenterology.* 2018;24(34):3898.
3. Han W, Chen Z, Wei Z, Xu A. Preoperative pre-albumin predicts prognosis of patients after gastrectomy for adenocarcinoma of esophagogastric junction. *World journal of surgical oncology.* 2016;14(1):279.
4. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec 1;22(13):4363–70.
5. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Pel M-C, Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC research notes.* 2017;10(1):12.
6. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecologic oncology.* 2014;132(3):542–550.
7. Ferroni P, Roselli M, Buonomo OC, Spila A, Portarena I, Laudisi A, et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in the Framework of the 8th TNM Edition for Breast Cancer. *Anticancer research.* 2018;38(8):4705–4712.
8. Wu G, Yao Y, Bai C, Zeng J, Shi D, Gu X, et al. Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer

- patients. *Thoracic cancer*. 2015;6(3):275–287.
9. Bazzi WM, Tin AL, Sjoberg DD, Bernstein M, Russo P. The prognostic utility of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized clear cell renal cell carcinoma. *The Canadian journal of urology*. 2016;23(1):8151.
 10. Borda A, Vila J, Fernández-Urién I, Zozaya JM, Guerra A, Borda F. Valor predictivo pretratamiento del cociente neutrófilos/linfocitos circulantes sobre la posibilidad de resección R0 en el cáncer gástrico. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan 1;40(1):1–9.
 11. Xin-Ji Z, Yong-Gang L, Xiao-Jun S, Xiao-Wu C, Dong Z, Da-Jian Z. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2015 Sep 1;21:84–91.
 12. Mao M, Wei X, Sheng H, Chi P, Liu Y, Huang X, et al. C-reactive protein/albumin and neutrophil/lymphocyte ratios and their combination predict overall survival in patients with gastric cancer. *Oncology letters*. 2017;14(6):7417–7424.
 13. Xu L, Zhou X, Wang J, Zhu W, Liu P. The hematologic markers as prognostic factors in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomarkers*. 2016 Jan 1;Preprint(Preprint):1–9.
 14. Huang Z, Liu Y, Yang C, Li X, Pan C, Rao J, et al. Combined neutrophil/platelet/lymphocyte/differentiation score predicts chemosensitivity in advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2018 May 2;18(1):515.
 15. Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(2):115–132.
 16. Tan MC, Balakrishnan M, Graham DY. Gastric cancer worldwide except Japan. In: *Gastric Cancer*. Springer; 2019. p. 17–28.
 17. Anouk K, Verheij M, van Sandick JW. Emerging issues in multimodality treatment of gastric cancer. *Chemoradiotherapy in Gastric Cancer Chances and Challenges*. 2016;27.

18. Liu D, Mehta D, Kaur S, Kumar A, Parikh K, Chawla L, et al. Decreasing mortality and hospitalizations with rising costs related to gastric cancer in the USA: an epidemiological perspective. *Journal of hematology & oncology*. 2018;11(1):138.
19. Astrid Barco Guillén LG-L. Incidencia del cáncer de estómago en el Hospital Guayaquil de agosto a diciembre de 2016 [Internet]. [Guayaquil]: Universidad de Especialidades Espíritu Santo; 2017. Available from: <http://repositorio.uees.edu.ec/bitstream/123456789/2669/1/Barco%20Guill%C3%A9n%20Astrid.pdf>
20. DeVita VT, M.D VTD Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology : Primer of the Molecular Biology of Cancer*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 456 p.
21. Garraway LA, Lander ES. Lessons from the cancer genome. *Cell*. 2013 Mar 28;153(1):17–37.
22. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*. 2017 Mar 24;355(6331):1330–4.
23. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):68–76.
24. Stadler ZK, Thom P, Robson ME, Weitzel JN, Kauff ND, Hurley KE, et al. Genome-wide association studies of cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4255–67.
25. Rahman M, Hasan M. Cancer metabolism and drug resistance. *Metabolites*. 2015;5(4):571–600.
26. Li X, Wu WKK, Xing R, Wong SH, Liu Y, Fang X, et al. Distinct Subtypes of Gastric Cancer Defined by Molecular Characterization Include Novel Mutational Signatures with Prognostic Capability. *Cancer Res*. 2016 Apr 1;76(7):1724–32.
27. Kang SH, Kim JS, Moon HS, Lee ES, Kim SH, Sung JK, et al. Signet ring cell carcinoma of early gastric cancer, is endoscopic treatment

really risky? *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Aug 18;96(33). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571677/>

28. Sheh A, Ge Z, Parry NM, Muthupalani S, Rager JE, Raczynski AR, et al. 17 β -estradiol and tamoxifen prevent gastric cancer by modulating leukocyte recruitment and oncogenic pathways in helicobacter pylori–infected INS-GAS male mice. *Cancer prevention research*. 2011;4(9):1426–1435.
29. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer causes & control*. 2008;19(7):689–701.
30. Ferro A, Morais S, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Bonzi R, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: meta-analyses of published data versus pooled analyses of individual participant data (StoP Project). *European Journal of Cancer Prevention*. 2018;27(3):197–204.
31. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *European Journal of Cancer Prevention*. 2018;27(2):124–133.
32. Lee E, Liu L, Zhang J, Stern MC, Barzi A, Hwang A, et al. Stomach cancer disparity among Korean Americans by tumor characteristics: comparison with non-Hispanic whites, Japanese Americans, South Koreans, and Japanese. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2017;26(4):587–596.
33. Maskarinec G, Noh JJ. The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. *Ethnicity & disease*. 2004;14(3):431–439.
34. Amieva M, Peek RM. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):64–78.
35. Sun F, Sun H, Mo X, Tang J, Liao Y, Wang S, et al. Increased survival

- rates in gastric cancer, with a narrowing gender gap and widening socioeconomic status gap: a period analysis from 1984 to 2013. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(4):837–846.
36. Song JH, Kim YS, Heo NJ, Lim JH, Yang SY, Chung GE, et al. High salt intake is associated with atrophic gastritis with intestinal metaplasia. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2017;26(7):1133–1138.
 37. Loh YH, Jakszyn P, Luben RN, Mulligan AA, Mitrou PN, Khaw K-T. N-Nitroso compounds and cancer incidence: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk Study. *Am J Clin Nutr*. 2011 May;93(5):1053–61.
 38. Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *GAT*. 2016;3(1):25–36.
 39. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan H-W, Jia G-Q, Bai H-L, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer*. 2009 Nov 1;45(16):2867–73.
 40. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *The Lancet*. 2016;388(10060):2654–2664.
 41. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of Gastric Cancer and Peptic Ulcers in Relation to ABO Blood Type: A Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2010 Dec 1;172(11):1280–5.
 42. Franchini M, Liumbruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. *Blood Transfus*. 2016 Sep;14(5):434–40.
 43. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med*. 2016 Nov;31(6):1042–53.
 44. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, Ricker W, Parsons R, Etemadi A, et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Dec 1;13(13):2282-2289.e4.

45. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut and liver*. 2015;9(1):5.
46. Park YH, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev*. 2015 Mar;20(1):25–40.
47. María Fernanda Vinueza FS. Incidencia de lesiones premalignas gástricas diagnosticadas por endoscopia en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo- IESS desde Noviembre del 2015 hasta Mayo del 2016 [Internet]. [Guayaquil]: Universidad de Especialidades Espiritu Santo; 2016. Available from: <http://repositorio.uees.edu.ec/bitstream/123456789/2791/1/Vinueza%20Solorzano%20Maria%20Fernanda.pdf>
48. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):251–61.
49. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2008 Feb 28;14(8):1149–55.
50. Bénéjat L, Ducournau A, Lehours P, Mégraud F. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter*. 2018;23(5):e12512.
51. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 8];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012080.pub2/full>
52. Pietrantonio F, Fucà G, Morano F, Gloghini A, Corso S, Aprile G, et al. Biomarkers of Primary Resistance to Trastuzumab in HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer Patients: the AMNESIA Case-Control Study. *Clin Cancer Res*. 2018 Mar 1;24(5):1082–9.
53. Scheel AH, Penault-Llorca F, Hanna W, Baretton G, Middel P,

- Burchhardt J, et al. Physical basis of the 'magnification rule' for standardized Immunohistochemical scoring of HER2 in breast and gastric cancer. *Diagnostic Pathology*. 2018 Mar 12;13(1):19.
54. Nadaf AS, Rani H, Dinesh US. Immuno-Histochemical Assessment of HER2NEU Expression in Gastric Adenocarcinoma in North Karnataka, India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(5):1381–5.
 55. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep 1;27(suppl_5):v38–49.
 56. Villaverde RM, Gordo AMJ, del Moral ASJ, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de estómago. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2017 May 1;12(32):1904–10.
 57. Cubero JH. Análisis de factores pronósticos en cáncer gástrico avanzado en primera y segunda línea de tratamiento de quimioterapia, elaboración de un score pronóstico y comparación con scores pronósticos previos [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Zaragoza; 2017 [cited 2019 May 8]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=202580>
 58. Wu Y, Jiang M, Qin Y, Lin F, Lai M. Single and combined use of neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and carcinoembryonic antigen in diagnosing gastric cancer. *Clinica Chimica Acta*. 2018 Jun 1;481:20–4.
 59. Dolan RD, McLees NG, Irfan A, McSorley ST, Horgan PG, Colville D, et al. The Relationship Between Tumor Glucose Metabolism and Host Systemic Inflammatory Responses in Patients with Cancer: A Systematic Review. *J Nucl Med*. 2019 Jan 4;60(4):467–71.
 60. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017 Jul;14(7):399–416.
 61. Zhang Y, Lu J-J, Du Y-P, Feng C-X, Wang L-Q, Chen M-B.

- Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Mar 23;97(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895303/>
62. Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nature Reviews Cancer*. 2016 Jul;16(7):431–46.
 63. Sun W, Zhang L, Luo M, Hu G, Mei Q, Liu D, et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma: Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Head & neck*. 2016;38(S1):E1332–E1340.
 64. Wang J, Qu J, Li Z, Che X, Liu J, Teng Y, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with the response to first-line chemotherapy and survival in patients with metastatic gastric cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018;32(1):e22185.
 65. Sun X, Liu X, Liu J, Chen S, Xu D, Li W, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I–II gastric cancer. *Chinese journal of cancer*. 2016;35(1):57.
 66. Gu X, Gao X-S, Cui M, Xie M, Peng C, Bai Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul 8;7(31):49878–87.
 67. McSorley ST, Black DH, Horgan PG, McMillan DC. The relationship between tumour stage, systemic inflammation, body composition and survival in patients with colorectal cancer. *Clinical nutrition*. 2018;37(4):1279–1285.
 68. Lian L, Xia Y-Y, Zhou C, Shen X-M, Li X-L, Han S-G, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer biomarkers*. 2015;15(6):899–907.
 69. Wang SC, Chou JF, Strong VE, Brennan MF, Capanu M, Coit DG. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts

disease specific survival in resectable GE junction and gastric adenocarcinoma. *Annals of surgery*. 2016;263(2):292.

70. Liu H, Liu G, Bao Q, Sun W, Bao H, Bi L, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in rectal carcinoma. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2010;41(2):116–120.
71. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2010 Aug 1;13(3):170–6.
72. Yu L, Lv C-Y, Yuan A-H, Chen W, Wu A-W. Significance of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis of patients with gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 May 28;21(20):6280–6.

ANEXOS

Cronograma de actividades.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES														
#	ACTIVIDADES	2019								2020				
		ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
1	Reunión del proceso de titulación	■												
2	Taller de elaboración de ficha técnica		■											
3	Solicitud de tutor de tesis		■	■										
4	Elaboración de la ficha técnica		■	■										
5	Solicitud de aprobación del hospital de SOLCA matriz Guayaquil				■									
6	Entrega de ficha técnica				■									
7	Elaboración de anteproyecto - observaciones del tribunal					■								
8	Ajustes del anteproyecto					■								
9	Entrega final del anteproyecto						■							
10	Revisión final del anteproyecto							■						
11	Recolección de datos							■						
12	Análisis de resultados y conclusiones								■					
13	Entrega del borrador final de la tesis									■				
14	Revisión de tesis por docentes										■			
15	Ajustes finales de tesis											■		
16	Entrega final de tesis												■	
17	Entrega de documentos habilitantes para sustentación													■

Ficha para recolección de datos.

Variable	P0_ _ _	P0_ _ _	P0_ _ _	P0_ _ _
Sexo				
Edad				
Lugar de residencia				
Estado civil				
Ocupación				
Instrucción				
Raza				
Tamaño del tumor				
Tipo histológico				
Grado de diferenciación				
TNM al diagnóstico				
Metástasis				
Metástasis peritoneal				
Tratamiento: quimioterapia				
Tratamiento: radioterapia				
Tratamiento: cirugía				
Tiempo de supervivencia				
Conteo absoluto de neutrófilos				
Conteo absoluto de linfocitos				

Carta de autorización de uso de base de datos.



**SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR
MATRIZ GUAYAQUIL**

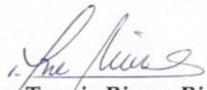
Abril 11 del 2019
Oficio 2019-078-DI

Doctor
Pedro Barberán Torres
Decano Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Presente

De mis consideraciones:

Por medio del presente me permito saludarlo y, al mismo tiempo informo a usted que ha sido autorizado el tema de trabajo de titulación: "Índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito como Factores pronósticos de Supervivencia Global en Pacientes con Cáncer de Estómago en SOLCA 2010 - 2015"; trabajo que será realizado por el estudiante Jaime Andrés Hidalgo Enríquez, bajo la supervisión de la Dra. Bella Maldonado Guerrero.

Atentamente,


Dra. Tannia Rivera Rivera
Jefe. Dpto. Docencia e Investigación.

C.c.: Archivo.
/Alexandra