

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**Impacto de índice neutrófilo- linfocito como factor pronóstico
en la sobrevida de los pacientes con Cáncer de Colon del
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años
2014-2015**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

**PRESENTADO POR EL BACHILLER EN MEDICINA
HUMANA**

ORTIZ ABANTO YESENIA

Dr. Brady Ernesto Beltrán Garate

Asesor

LIMA – PERÚ

2020

AGRADECIMIENTO

A todas aquellas personas que hicieron posible que este proyecto de tesis se realice con éxito. Un agradecimiento especial al profesor Chanduvi por toda su comprensión y paciencia durante el proceso. Así como a mis asesores de tesis sin ellos no hubiera sido posible.

DEDICATORIA

A mis padres por todo el esfuerzo que ha significado para ellos estar a mi lado durante los años de carrera, especialmente a ti mama gracias porque nunca dejaste de creer en mí.

RESUMEN

Objetivo: Establecer la asociación entre el índice neutrófilo linfocito (INL) y la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2014-2015. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico retrospectivo, el cual incluyó a todos los casos diagnosticados durante el periodo establecido. La muestra fue la totalidad de la población encontrada. Se revisaron las historias clínicas para la obtención INL, variables sociodemográficas, clínicas y laboratoriales **Procesamiento y recolección de datos:** Se utilizó curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para establecer la sobrevida global de los pacientes. **Resultados:** la supervivencia media global a 5 años fue de 69 meses, se obtuvo resultados significativamente estadísticos para la supervivencia global y el INL, así como para el estadio TNM, y fueron no significativos para las variables edad, sexo, localización del tumor, tratamiento adyuvante (quimioterapia). **Conclusiones:** el INL es un marcador inflamatorio que puede predecir la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal.

Palabras Claves: índice neutrófilo linfocito, sobrevida, cáncer colorrectal

ABSTRACT

Objective: To establish the association between the neutrophil lymphocyte index (INL) and the survival of colorectal cancer patients treated at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital during the 2014-2015 period.

Materials and methods: An observational, retrospective longitudinal analytical study was conducted, which includes all cases diagnosed during the established period. The sample was the entire population found. The medical records were reviewed to obtain INL, sociodemographic, clinical and laboratory variables.

Processing and data collection: Kaplan-Meier survival curves are used to establish the overall survival of patients. **Results:** the average 5-year overall survival was 69 months, obtained statistically significant results for overall survival and INL, as well as for the TNM stage, and were not significant for the variables age, sex, tumor location, adjuvant treatment (chemotherapy). **Conclusions:** the INL is an inflammatory marker that can predict the survival of patients with colorectal cancer.

Keywords: lymphocyte neutrophil index, survival, colorectal cancer

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	2
DEDICATORIA.....	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	8
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECÍFICOS	8
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	9
1.4. DELIMITACION DEL PROBLEMA: Línea de Investigación.....	10
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	11
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	13
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	13
2.2 BASES TEÓRICAS	18
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	22
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS	23
3.2. Variables principales de investigación	23
CAPITULO IV: METODOLOGÍA	24
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	24
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	24
4.3. Operacionalización de variables (Anexo).....	25
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	25
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	26
4.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	26
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28

5.1. RESULTADOS	28
5.2. Discusión de resultados.....	37
CONCLUSIONES.....	41
RECOMENDACIONES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (VANCOUVER)	43
ANEXOS	48

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECÍFICOS

El cáncer sigue significando hasta el día de hoy un problema de salud pública mundial, (1) cuyo reflejo son las tasas de incidencia y mortalidad que han ido variando a los largos de las últimas décadas. La OMS atribuye 8,2 millones de muertes en el 2012, distribuidas principalmente a neoplasias pulmonares, hepáticas, estomacales, de, colon y mama. (2)

Dentro de las neoplasias con mayor mortalidad anual se encuentra el cáncer colorrectal (CCR), considerado como una de las enfermedades más frecuentes y letales, según la base de datos de la OMS ocupa el tercer lugar a nivel mundial con 1,8 millones de casos nuevos y 861 mil muertos durante el 2018 con tasas más altas en los hombres comparadas con las mujeres. (3) en América Latina ocupa el cuarto lugar, la OPS estima 240 mil casos nuevos y 112 mil muertes cada año (4) finalmente en nuestro país representa el quinto lugar, según la última publicación de la dirección general de epidemiología y el registro de cáncer de lima metropolitana para el 2013, en el cual se registraron 3006 casos nuevos y 1506 muertes con una ligera tendencia en las tasas a ser mayor en las mujeres. (5). Este tipo de cáncer presenta una incidencia y mortalidad alta , pese a que han disminuido de manera constante, de no tomar acciones se estima un incremento de la incidencia en un 60% para el 2030. (4) El aumento de esta tendencia es a expensas de los países en desarrollo, que representan dos tercios de los casos a nivel mundial, generando un mayor impacto en las poblaciones de bajos recursos (6)

Actualmente los estudios van dirigidos a acelerar el diagnóstico, pronóstico y mejorar la sobrevivencia de los pacientes con cáncer, siendo la respuesta inflamatoria al tumor uno de los campos más interesantes para la investigación clínica (7). Existen múltiples estudios que demuestran que la inflamación sistémica y la respuesta inmunológica tienen un papel crucial en la patogénesis, crecimiento del tumor y el grado de participación metastásica. (8), debido a que

los mediadores inflamatorios aumentan la permeabilidad vascular, la infiltración de células neoplásicas a los vasos linfáticos y sanguíneos y la adhesión de las células neoplásicas al endotelio, así como a la invasión del estroma en los lugares de metástasis (7)

Finalmente se ha propuesto que la respuesta inflamatoria sistémica a los tumores se manifiesta en los glóbulos blancos periféricos, como son los neutrófilos y los linfocitos. (9) Una alta concentración de neutrófilos van a promover un crecimiento tumoral, y pueden llegar a suprimir el efecto antitumoral de los linfocitos. (10) . En consecuencia, el cociente obtenido entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos, conocido como índice neutrófilo linfocito (INL) (9) puede considerarse como un equilibrio entre el estado inflamatorio protumor y el estado inmune antitumoral. Sin embargo, un desequilibrio en sangre periférica de neutrófilos y linfocitos puede estar asociado con el desarrollo tumoral (10), cuya elevación indica peor pronóstico y metástasis (11) por lo que el INL es considerado un indicador de la respuesta del huésped al tumor y que a su vez es un factor pronostico independiente para la recurrencia y mortalidad. (9) (10)

El motivo para realizar este estudio es conocer el INL en los pacientes con cáncer de colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati a fin de poder determinar la sobrevida relacionada a este cociente, permitiendo de esta manera valorar el pronóstico de la enfermedad utilizando este marcador biomarcador.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Lo ya antes mencionado nos lleva a plantearnos el siguiente problema de investigación:

¿Existe relación entre el índice neutrófilo linfocito y la sobrevida de los pacientes con cáncer de colon del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2014-2015?

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Aunque la mortalidad del cáncer colorrectal ha disminuido progresivamente de manera lenta pero constante desde 1990, a una tasa actual de 1.6 a 2.0% por año, esta neoplasia sigue ocupando el tercer lugar como causa frecuente de muerte relacionada a cáncer a nivel mundial . (3). Por lo cual es importante detectar desde etapas tempranas, debido a que esta neoplasia tiene origen a partir de lesiones precursoras no malignas, que pueden ser identificadas a través de pruebas de tamizaje poblacional (4) sin embargo el 86% de los pacientes con diagnóstico en menores de 50 años no presentan síntomas y la enfermedad como tal es diagnosticada en etapas posteriores (12). Este es el motivo por el cual las guías no recomiendan el diagnóstico precoz en los pacientes asintomáticos menores de 50 años, solo se excluyen a esta normativa aquellos pacientes que tengan antecedentes familiares o un síndrome hereditario que lo predisponga (13), debido a que las pruebas diagnósticas como la sangre oculta en heces, la colonoscopia y sigmoidoscopia significan un costo alto, con preparación previa para el paciente y experiencia para el personal de salud. (4) Actualmente se buscan biomarcadores que puedan predecir el pronóstico, la sobrevida y tengan un valor predictivo en los pacientes con cáncer. (14) Dentro de estos marcadores bioquímicos de la inflamación se encuentra el INL, el cual es fácil de determinar, es de bajo costo y es un marcador altamente eficiente, cuyos componentes (conteo absoluto de neutrófilos y linfocitos) son medidos en la biométrica hemática, que permite un uso clínico generalizado y a su vez ayuda a identificar a pacientes con mal pronóstico de sobrevida, recurrencia de enfermedad y metástasis del cáncer (14) (11). Pese a la importancia que representa, en la literatura peruana no existen suficientes estudios que estén destinados a evaluar la asociación entre el INL y la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal atendidos en los diferentes hospitales de nuestro país.

1.4. DELIMITACION DEL PROBLEMA: Línea de Investigación

La población en estudio fueron todos los pacientes con cáncer colorrectal diagnosticados, operados y tratados entre los años 2014-2015 del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

El presente trabajo se encuentra dentro de las prioridades de la matriz de las Líneas Prioritarias en Salud 2016-2021, del Instituto Nacional de Salud (INS), en la línea de investigación: Enfermedades no transmisibles: Cáncer.

1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Establecer la asociación entre el índice neutrófilo linfocito y la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014-2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 21015.
- Determinar la relación entre el sexo y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.
- Determinar la relación entre la edad y la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.
- Determinar la relación entre el estadio clínico y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.

- Determinar la relación entre la localización y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.
- Determinar la relación entre el tratamiento adyuvante y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Antecedentes internacionales:

Hsin-Yuan Hung (Taiwán, 2012) en su estudio **“Valor predictivo de la alteración dinámica de la relación de neutrófilos / linfocitos en sangre sobre la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de colon avanzado después de la operación y quimioterapia”** se analizaron a 149 pacientes con cáncer colorrectal avanzado que fueron sometidos a resección quirúrgica y posterior quimioterapia adyuvante, se calculó el INL antes de la operación y antes de la quimioterapia. Se concluyó que la supervivencia sin recurrencia (RFS) a 5 años de pacientes con INL preoperatorio alto fue peor que aquellos con INL preoperatorio bajo, por otro lado, la supervivencia sin recurrencia a 5 años fue 79,5% en pacientes con INL preoperatorio bajo que se convirtió en INL pre-quimioterapia alta, encontrando similitud con el grupo pre-quimioterapia alto. La supervivencia sin recurrencia a 5 años fue 17,7% en pacientes con INL preoperatorio alto que reversionaron a INL bajo antes de la quimioterapia, similar al grupo con bajo de pre-quimioterapia. (15)

Gonzalo I (Chile, 2013) en su estudio **“Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado”** se analizaron la relación de índice neutrófilo/linfocito (INL) con las complicaciones perioperatorias y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que recibieron resección quirúrgica electiva en estadio II. Se calculó el INL preoperatorio del cual se concluyó que un INL >5 se asoció con mayores complicaciones y una peor supervivencia global y libre de enfermedad a comparación de los que tuvieron un INL <5. (16)

Absenger G (Austria, 2013) en su estudio **“Una relación derivada de neutrófilos a linfocitos predice el resultado clínico en pacientes con cáncer de colon en estadio II y III”** se analizaron a 372 pacientes para asociar el INL y la supervivencia global. Se concluyó que el aumento del INL se

relacionó de manera pobre con la disminución de la supervivencia global en los pacientes con tumor en estadio C, así como se mostró que el INL no se asocia con relación a la localización del tumor. (17)

Jankova L (Australia, 2013) en su estudio **“La relación preoperatoria de neutrófilos / linfocitos predice la supervivencia general, pero no predice la recurrencia o la supervivencia específica del cáncer después de la resección curativa del cáncer colorrectal con ganglios positivos”** se analizaron 322 pacientes y se observó que el aumento del INL se relaciona de forma independiente y débil con la disminución de la supervivencia global, al dicotomizar el INL con las características operativas mostro una sensibilidad pobre 55%, especificidad 66% y un valor predictivo de 56% IC 47%- 64%, a su vez se mostró una no asociación con recurrencia en el sitio o mortalidad específica. Se concluyo que los pacientes con tumor en estadio C presentan un vínculo débil con la mortalidad global, esto debido probablemente a que los pacientes con estadio inflamatorio elevado antes de la operación se cree que progresan a una muerte más temprana, sin embargo, esto no necesariamente se debe al cáncer. (18)

Zhi-Jun Wuxiao (China, 2015) en su estudio **“Un modelo de pronóstico para predecir la supervivencia en pacientes con cáncer de colon en estadio III según el grado histológico, el nivel de antígeno carcinoembrionario preoperatorio y la relación de linfocitos neutrófilos”** se analizaron retrospectivamente 548 pacientes con cáncer colorrectal estadio III, de estos 328 fueron el grupo de estudio. De los cuales se obtuvieron los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) antes del tratamiento, las características clínico-anatomopatológicas, y la relación de linfocitos neutrófilos (NLR) antes del tratamiento, los cuales tuvieron significancia estadística de manera independiente con un valor predictivo $p < 0,001$ que permitió establecer un modelo de pronóstico basado en estos tres factores y clasifíco a los pacientes como de alto riesgo, intermedio y de bajo riesgo. Concluyendo que los niveles de grado histológico, pretratamiento CEA y NLR son factores pronósticos independientes en pacientes con cáncer colorrectal en estadio III. (19)

ZY Chen (China, 2015) en su estudio **“Perfil de citocinas e importancia pronóstica de la alta relación neutrófilos-linfocitos en el cáncer colorrectal”**

se analizaron estudios retrospectivos con cáncer colorrectal metastásicos en el cual la relación neutrófilo a linfocito alto INL > 5 se asoció con un pronóstico precario, así como con la presencia de 20 citocinas divididas en citocinas inflamatorias, angiogénicas y ligadas del crecimiento epidérmico. Se concluyó que en el cáncer colorrectal metastásico la estratificación basada en el puntaje de citocinas e INL proporcionaron un mejor pronóstico que al solo individualizar el INL. (20)

Gennaro Galizia (Italia, 2015) en su estudio **“La relación de neutrófilos a linfocitos es un fuerte predictor de recurrencia tumoral en cánceres de colon tempranos: un análisis de puntaje de propensión igualado”** se analizaron los datos de 503 pacientes con cáncer colorrectal, se agruparon 276 cánceres de colon Dukes A / B, no recibieron quimioterapia adyuvante, en INL bajo (< 2.36) y alto (> 2.36) sometido a más análisis relacionados con la supervivencia libre de enfermedad. Resultados el INL se correlacionó con el estadio tumoral y el resultado oncológico, los pacientes con INL baja tuvieron significativamente mejor pronóstico. Conclusión. El INL preoperatorio es un biomarcador que puede predecir la recaída tumoral y debe ser evaluado para establecer una terapia adecuada en el cáncer en un estadio temprano. (8)

Sagawa M (Japón, 2016) es su estudio **“Importancia del cociente perioperatorio de linfocitos neutrófilos (NLR) en cáncer gástrico y cáncer de colon”** se analizaron 46 pacientes de los cuales 21 presentaron cáncer gástrico y 25 cáncer colorrectal, se asociaron el INL, el estado nutricional y las incidencias postoperatorias. Se concluyó que el INL fue alto en los pacientes con un índice nutricional pronóstico (PNI) ≤ 40 y una puntuación de Glasgow modificada (m GPS) de 2 puntos, el INL no mostro en cuanto a las complicaciones, pero fue mayor en aquellos con complicaciones infecciosas. (21)

Shahrooz Rashtak (Arizona, 2017) en su artículo **“La relación de neutrófilos a linfocitos periféricos mejora el pronóstico en el cáncer de colon”** se analizaron el índice neutrófilo/ linfocito (INL) en 2536 pacientes con cáncer colorrectal en estadio I-III los cuales fueron ajustados por número de nodos positivo / total, edad, grado y estadio T. Se concluyó que un INL alto se asoció significativamente con un mal pronóstico de la sobrevida, además se especificó

el pronóstico de la localización del tumor, que fue de peor pronóstico en el colon izquierdo frente al derecho; a su vez se encontró una relación inversa con el grado. (22)

Dupre A (Francia, 2018) en su estudio **“Inflamación y cáncer: lo que debe saber un oncólogo quirúrgico”** se analizaron dos categorías para monitorizar la respuesta inflamatoria sistémica: la medición de proteínas basadas la puntuación pronóstica de Glasgow modificada mGPS (la combinación de la proteína C reactiva y la albumina) y las basadas en leucocitos: principalmente la relación neutrófilos a linfocito (INL), la relación plaquetas a linfocito (PLR) y la relación linfocitos a monocitos (LMR). Se concluyó que el INL y/o PLR altos y LMR bajos dan la impresión de estar asociados a una disminución de la supervivencia. (23)

Fang Wang (China; 2018) en su estudio **“Valor pronóstico de las puntuaciones basadas en la inflamación en pacientes que reciben resección radical por cáncer colorrectal”** se analizaron a 877 pacientes con cáncer colorrectal, que tuvieron resección quirúrgica radical. Se analizaron los valores de pronóstico de Glasgow modificado (mGPS), puntaje de inflamación sistémica (SIS) y albúmina-INL. Se concluyó que la relación la albúmina-NLR superó tanto al SIS como a la mGPS en la predicción de la sobrevida global en pacientes con cáncer colorrectal que tuvieron a resección radical. (24)

Zhigui Li (China, 2018) en su estudio **“El cambio dinámico de la relación de neutrófilos a linfocitos puede predecir el resultado clínico en el cáncer de colon en estadio I-III”** se estudiaron a 354 pacientes con cáncer colorrectal sometidos a resección quirúrgica estadios I-III, se analizaron los INL preoperatorio y INL postoperatorio (delta-INL). Se concluyó que existe una fuerte relación entre el delta-INL y la supervivencia general, aquellos que tuvieron un delta-INL bajo tuvieron tasa de supervivencia más alta que aquellos con un delta-INL alto. (25)

Giuseppe Portale (Italia, 2018) en su estudio **“La relación de plaquetas a linfocitos y la relación de neutrófilos a linfocitos no son biomarcadores pronósticos en pacientes con cáncer rectal con resección curativa”** se analizaron a todos los pacientes que remitieron por cáncer rectal primario, se

excluyeron a los pacientes con enfermedad metastásica y se evaluó la relación preoperatoria de plaquetas a linfocito (P/L) y la relación neutrófilos a linfocitos (N/L) en relación a la supervivencia y recurrencia. Se concluyó que la relación (P/L) y la relación (N/L) no dieron significativas para sobrevida libre de enfermedad a 5 años, se identificó al CEA como mejor predictor pronóstico para supervivencia global y libre de enfermedad. (26)

Dongming Guo (China; 2019) en su estudio “**Diferencias en los resultados oncológicos y biomarcadores inflamatorios entre el adenocarcinoma colorrectal en estadio I y III del lado derecho e izquierdo**” se analizaron retrospectivamente a 339 con cáncer colorrectal en estadios I-III de los cuales 125 pacientes tuvieron cáncer de colon derecho y 214 cáncer de colon izquierdo, todos sometidos a una resección radical. Se compararon diferentes biomarcadores inflamatorios como la relación neutrófilo a linfocito (INL), relación plaquetas a linfocito (IPL), relación linfocito a monocito (ILM) entre cáncer de colon derecho versus izquierdo. Se llegó a la conclusión que los pacientes con cáncer de colon derecho tienen mayor INL y IPL, pero menor ILM comparándolos con los de cáncer de colon izquierdo, se demostró que los que tenían un cáncer de colon derecho tuvieron una sobrevida global y una sobrevida libre de enfermedad más pobre que los de cáncer de colon izquierdo. (27)

Yoon Jin Cha (China; 2019) en su estudio “**Importancia clínica de los linfocitos infiltrantes de tumores y la relación de neutrófilos a linfocitos en pacientes con cáncer de colon en estadio III que se sometieron a cirugía seguida de quimioterapia FOLFOX**” se analizaron a 137 pacientes con cáncer colorrectal estadio III quienes recibieron cirugía y quimioterapia folfox entre enero 2007 y agosto 2013 en el cual se buscó comparar la respuesta inmune local del tumor a través de los linfocitos infiltrantes de los tumores (TIL) y la inmunidad del huésped determinada por la relación neutrófilos a linfocitos (INL). Se obtuvo que 54,7% de los pacientes tuvieron un TIL alto y 70,8% con INL bajo (<3), de los pacientes con TIL alto 68% tuvieron INL bajo estos resultaron ser un predictor significativo para la sobrevida global. Por lo cual se concluyó que la combinación de TIL y INL permitieron establecer un pronóstico más detallado. (28)

2.2 BASES TEÓRICAS

Epidemiología

El cáncer colorrectal sigue significando hasta el día de hoy un problema de salud pública mundial, tanto por el cuantioso número de mujeres y hombres afectadas, así como por la complejidad que significa su abordaje. (29)

A nivel mundial ocupa el tercer lugar como el cáncer más frecuente en hombres y el segundo en mujeres, con tasas de incidencia y mortalidad más altas en los primeros, sin embargo, dichas tasas pueden ir variando de acuerdo a la región geográfica. (3)(29) En nuestro país ocupa el quinto lugar con un ligero incremento en las tasas para las mujeres (5)(30) dichas diferencias pueden atribuirse a las diferentes exposiciones ambientales y alimentarias (31). El nivel socioeconómico también es considerado como un factor de riesgo, ello podría explicar la presencia de las dos terceras partes de casos en países en vías de desarrollo (32)(6) por otro lado la incidencia de este cáncer es poco frecuente en menores de 40 años, estas comienzan a aumentar entre los 40 y 50 años y se vuelven más significativas en cada década posterior, sin embargo la base de datos de Estados Unidos sugiere un aumento en la incidencia en menores de 50 años y una disminución en los grupos de mayor edad. (33)

Comúnmente se conocía que la localización más frecuente era el colon distal o recto, actualmente se ha observado un cambio gradual hacia los cánceres de colon derecho. Este cambio de la localización del cáncer puede estar relacionado en cuanto diagnóstico y tratamiento oportuno, con el aumento de la detección y eliminación de los pólipos adenomatosos que se encuentran en el colon distal. (34)

Mortalidad

Las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal han ido disminuyendo de manera progresiva desde 1980 (35) por otro lado particularmente en

Estados Unidos la disminución de la mortalidad enmascara la tendencia en aumento en los adultos jóvenes, las tasas de mortalidad en las personas de 20 – 50 años disminuyeron de 6,3% en 1970 a 3,9% en el 2004 y posteriormente aumentaron en 1% anual a 4,3% en el 2014. Este aumento se dio solo para las personas blancas, en contraste los de raza negra y otras razas sus tasas de mortalidad se han mantenido estables o disminuyendo de manera progresiva durante este periodo de tiempo. (36)

Supervivencia al cáncer

Los Estados Unidos tiene las tasas más altas de supervivencia a nivel mundial. La data del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos revela que el 61% de los pacientes tratados por cáncer colorrectal sobreviven 5 años. (36)

Estos sobrevivientes experimentan los problemas normales de envejecimiento, los cuales pueden verse agravados por los efectos a corto o largo plazo de haber tenido un antecedente de cáncer y tratamiento contra el mismo. Dichos sobrevivientes a largo plazo corren el riesgo de una nueva recurrencia, un nuevo cáncer colorrectal primario u otros canceres y efectos adversos del tratamiento. (37)

El periodo de transición de seguimiento e inicio de tratamientos adyuvantes de ser necesario posterior al tratamiento quirúrgico es crucial para la salud a largo plazo. Debido a que esta es una enfermedad de adultos mayores, el mayor porcentaje de sobrevivientes de cáncer colorrectal superan los 65 años, en consecuencia, la supervivencia global y la libre de enfermedad ocurre en el contexto de enfermedades comórbidas. (37)

De manera general las tasas de supervivencia para todas las etapas de cáncer colorrectal a 5 años son del 65% (38). El principal factor pronóstico es la etapa de la enfermedad. Así lo demostraron la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados de Estados Unidos, donde se establece la supervivencia para cada estadio: Etapa I (T1-2N0) 93%,

Etapa II A (T3N0) 85%, Etapa IIB (T4N0): 72%, Etapa IIIA (T1-2 N1) 83%, Etapa IIIB (T3-T4 N1) 64%, Etapa IIIC (N2): 44%, Etapa IV: 8% (37)

Estadificación:

La estadificación relaciona el grado de la enfermedad y el pronóstico, los cuales dependen del grado de penetración del tumor en la pared intestinal y la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales y distancia. Para lo cual se usa la clasificación TNM. Donde T significa penetración del tumor, N presencia o ausencia de ganglios linfáticos., M presencia o ausencia de metástasis. (29)

Tratamiento:

Del total de cánceres diagnosticados, el 39% se localizan al hacer el diagnóstico y un 35% son locos regionales, es decir contienen ganglios positivos, por lo cual son candidatos para cirugía curativa. (39)

De manera general el tratamiento para aquellos pacientes en estadio I es únicamente la resección quirúrgica. Para el estadio II se plantea la cirugía curativa y solo se incluye quimioterapia adyuvante en los estadios de riesgo. Para el estadio III se sugiere 6 meses de quimioterapia adyuvante, para así erradicar las micro metástasis, contribuyendo de esta manera a disminuir la recurrencia y aumentar las tasas de curación del cáncer. Según las últimas recomendaciones la radioterapia solo se incluye solo para aquellos pacientes que presenten un riesgo de recurrencia local del 30% a más. (39)

Cáncer y enfermedad

La progresión y el desarrollo del cáncer está estrechamente relacionada con la respuesta inflamatoria del huésped. Los estudios demuestran que la respuesta inflamatoria sistémica es un buen predictor independiente del estadio tumoral. (7) alrededor del 25% de las neoplasias están asociadas a inflamación crónica, lo cual genera daños a nivel de ADN o fallas en los

mecanismos para resolver la respuesta inmune y por ende contribuye con el desarrollo de células neoplásicas. (40) Esto ocurre a partir de la convergencia de la intrínseca y extrínseca que dan como resultado la activación de los factores de transcripción, generando una producción de los mediadores inflamatorios como son las citocinas, quimiocinas y la ciclooxigenasa 2. Estos factores activan y reclutan a los leucocitos, las citocinas van a activar a los factores de transcripción en las células inflamatoria, estromales y tumorales generando de esta manera una mayor producción de mediadores inflamatorios, y por consiguiente genera un ambiente inflamatorio óptimo para el desarrollo de células cancerígenas. (10)

En el cáncer las respuestas inmunes adaptativas se suprimen y se activan otras vías. Por otro lado, los tumores son infiltrados por los linfocitos T quienes suprimen las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas, esto a partir de la acción de los neutrófilos. Diferentes biomarcadores inflamatorios como son la hipoalbuminemia, el PCR, los recuentos de células sanguíneas: el índice neutrófilos a linfocitos (INL), índice linfocito monocito (ILM) o la relación de plaquetas a linfocitos (PLR) forman parte de la investigación en las enfermedades neoplásicas para determinar herramientas de pronóstico (40)

Índice neutrófilo linfocito

Debido a que la inflamación juega un papel crucial en la progresión del tumor y el microambiente tumoral está dirigido por las células inflamatorias, que finalmente generan activación y reclutamiento de los neutrófilos en sangre periférica, estimulando así la progresión del tumor. (41)

Los neutrófilos van a promover el crecimiento del tumor y la angiogénesis al liberar mediadores de la inflamación como lo son la metaloproteinasa y el factor de crecimiento endotelial. A su vez los neutrófilos generan radicales libres, arginasa y óxido nítrico los cuales van a interferir en la función de los linfocitos T quienes promueven un comportamiento más

agresivo del tumor, y de esta manera facilitan el crecimiento del tumor. (10)

En la contraparte un aumento de linfocitos en el estroma tumoral está asociadas a una mayor supervivencia, es decir inicialmente el sistema inmune va inducir una respuesta al tumor, y con ello controla el crecimiento. Dentro de los diferentes marcadores bioquímicos inflamatorios, se encuentra el índice neutrófilo linfocito (INL) el cual se ha ido incorporando dentro de los scores pronóstico en diferentes tipos de cáncer. Este marcador se define como el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y linfocitos. El aumento de INL estaría asociado a un incremento de las citosinas proinflamatorias, que en consecuencia van a provocar un daño al ADN de la célula. (10) (41)

Por lo tanto, el INL significa un balance entre el estado inflamatorio protumor y el estado inmunológico antitumoral, cuando se obtienen índices altos son indicativos de un mal pronóstico y de metástasis. (10)

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

La Coalición Nacional para la Supervivencia al Cáncer y el Instituto Nacional de Cáncer dan las siguientes definiciones: (41)

- Sobreviviente: persona que ha completado el tratamiento (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia) y no tiene evidencia de enfermedad.
- Sobrevida: tiempo desde que el paciente es diagnosticado con alguna enfermedad hasta que muere.
- Supervivencia global (SG) número de pacientes vivos al término de un periodo determinado de observación con o sin enfermedad.
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE) número de pacientes vivos en un periodo determinado sin evidencia de enfermedad.
- Índice neutrófilo linfocito (INL): es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y linfocitos encontrados en el hemograma preoperatorio.
- Estadaje clínico (c TNM): definido como el grado de extensión de la neoplasia

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS

HIPOTESIS GENERAL

- Existe asociación entre índice neutrófilo linfocito y la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.

HIPOTESIS ESPECIFICAS

- Existe asociación entre el sexo y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.
- Existe asociación entre la edad y la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.
- Existe asociación entre el estadio clínico y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.
- Existe asociación entre la localización y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.
- Existe asociación entre el tratamiento adyuvante y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.

3.2. Variables principales de investigación

- Variables sociodemográfico: edad, sexo
- Variables clínicas: estadio clínico, tratamiento adyuvante.
- Variables de laboratorio: recuento neutrófilo linfocito

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

La investigación realizada se enmarca dentro del tipo de investigación observacional porque el investigador no manipulo ninguna variable, analítica porque se buscó una relación entre variables y retrospectivo porque se tomaron datos pasados partiendo del estado al actual de los sujetos de investigación.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: Se incluyó a todos los casos diagnosticados con cáncer colorrectal atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015.

Muestra: Se realizo un muestro aleatorio simple, de un total de 420 se aplicó la formula muestral y se obtuvo una muestra de 201 pacientes las cuales fueron incluidas en este estudio.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Historias clínicas de pacientes con cáncer colorrectal que hayan sido operados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015
- Historias clínicas de pacientes con cáncer de colon con estadios I, II y III
- Historias clínicas de pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento y manejo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Criterios de exclusión

- Historias clínicas incompletas o con letra no legible

- Historias clínicas de pacientes con cáncer de colon en estadio IV
- Historias clínicas de pacientes con cáncer de colon que presentaron un cuadro de infección previa a la toma del hemograma pre quirúrgico
- Historias clínicas de pacientes con cáncer de colon que recibieron corticoides por larga data antes de la toma del hemograma pre quirúrgico

4.3. Operacionalización de variables (Anexo)

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizó de una fuente primaria, mediante una ficha de recolección de datos diseñada por el investigador.

Se elaboró una ficha de recolección de datos que comprende

- 1) Sexo
- 2) Edad
- 3) Sobrevida
- 4) Recuento absoluto de neutrófilos
- 5) Recuento absoluto de linfocitos
- 6) Estadio clínico
- 7) Quimioterapia adyuvante
- 8) Localización

La recolección de datos se realizó con los datos de las historias clínicas que cumplían los criterios de inclusión.

Los datos de sobrevida de cada paciente fueron corroborados con los datos escritos en RENIEC y registros de la fecha de fallecimiento del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

El recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos se obtuvo del hemograma prequirúrgico más próximo a la cirugía, se tomaron solo los valores absolutos y no relativos.

El estadio clínico se corroboró con el reporte de anatomopatológica posterior a la cirugía, este reporte debía estar en un formato estandarizado manejado por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Para evaluar la quimioterapia adyuvante se buscó en la historia clínica que esta haya sido prescrita y brindada por el departamento de oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

La localización fue corroborada con el reporte quirúrgico que se encontraba en la historia clínica, en este reporte se consideraron los hallazgos durante la cirugía y el diagnóstico postquirúrgico.

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el procesamiento de datos se utilizará el programa Microsoft Excel 2013 en donde se realizará la codificación y creación de la matriz con datos que fueron llevados al programa SPSS donde se obtuvieron los estadísticos descriptivos de los datos clínicos. Para el análisis de supervivencia se utilizó Kaplan-Meier en el cual se usó el evento de interés la mortalidad y posteriormente se obtuvo las curvas de supervivencia global a 5, las cuales fueron comparadas usando el test log-Rank. Para la ejecución del presente estudio de investigación fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del hospital Edgardo Rebagliati Martins

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio está sujeto a las normas de buena práctica clínica y cumplirá en todo momento con las normas éticas contenidas en la Declaración de Helsinki. La identidad de los pacientes se codificará para conservar el anonimato. Los datos a recolectar se mantuvieron en estricta confidencialidad durante la realización del estudio y su posterior publicación.

El presente trabajo fue realizado en el V Curso Taller de Titulación por Tesis,
Según metodología pública.”

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

De un total de 201 pacientes, de los cuales 157 pacientes (78,1%) se encuentra con vida seguimiento a 5 años entre los años 2014-2019 y los restantes, 44 pacientes (21,9%) han fallecido durante dicho seguimiento. La media de la supervivencia global para la población en total fue de 69,25 meses, con un límite inferior de 65,85 meses y un máximo de 72,65 meses en un intervalo de confianza del 95%.

Tabla N1: Supervivencia global de pacientes con cáncer colorrectal

Vivos	Muertos	Media			
		Estimación	Error estándar	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
157 (78,1%)	44 (21,9%)	69,25	1,73	65,85	72,65

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Realizando el estudio de análisis de supervivencia Kaplan Meier se obtuvo que el 80% de la población tiene una sobrevivida alrededor de 45 meses.

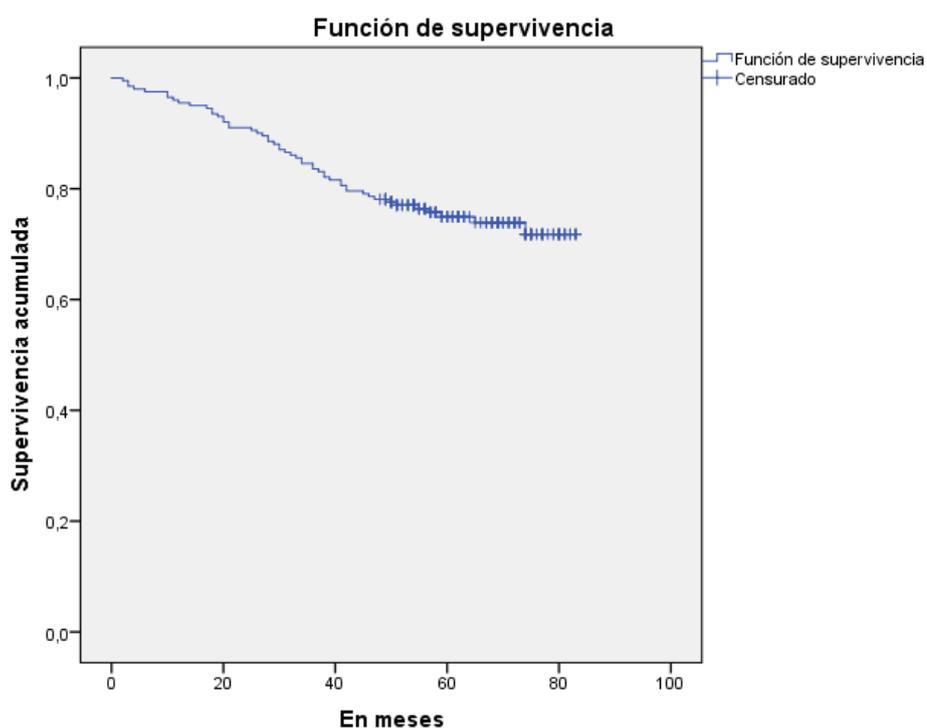


Gráfico N°1: Curva de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer de colon

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Del total de pacientes se encontró que 106 casos, el 52,74% representa al sexo femenino con una media de supervivencia a 5 años de 69,25 meses, con un intervalo de confianza al 95% con un límite inferior de 64,47 meses y un límite superior de 74,02 meses, y el sexo masculino con 95 casos representa el 47,26% con una media de supervivencia de 69,27 meses, con un límite inferior de 64,44 meses y un límite superior de 74,09 meses.

Tabla N°2: Supervivencia global a 5 años y la variable demográfica- sexo

Sexo	Media			
	Estimación	Error estándar	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Femenino 106 (52,74%)	69,25	2,43	64,47	74,02
Masculino 95 (47,26%)	69,27	2,46	64,44	74,09

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

Al analizar la curva de supervivencia y la variable sexo, se encontró un valor predictivo $P= 0,78$, lo cual concluye que el 80 % de los pacientes de sexo femenino tienen una supervivencia a 5 años de 40 meses a comparación del sexo masculino que al 80% tiene una supervivencia de 43 meses aproximadamente, no existe una diferencia significativa debido a que el valor de $P= 0,78$ el cual concluyo que no hay significancia estadística para la variable sexo.

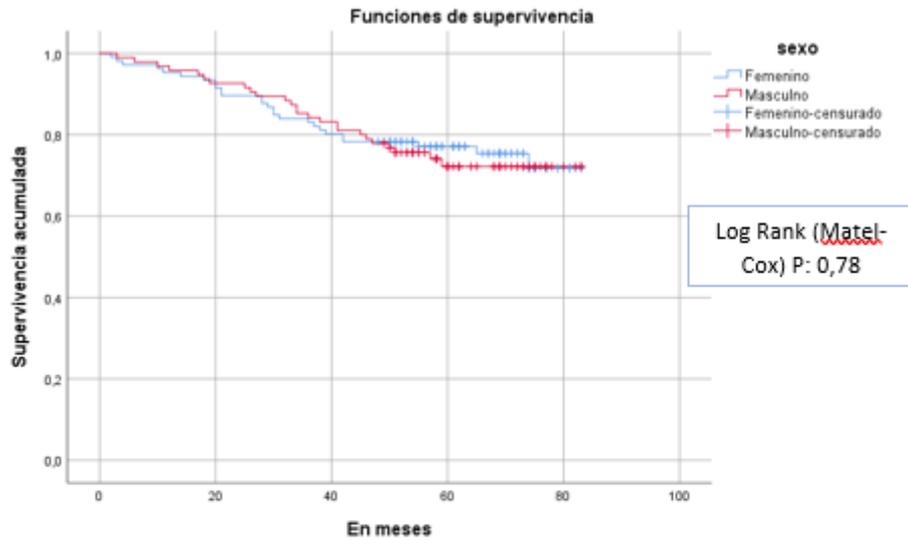


Gráfico N°2: Curva de supervivencia global a 5 años (2014-2019) y la variable demográfica- sexo.

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

Del total de pacientes, se encontró que 72 casos (35,82%) tuvieron ≤ 70 años con una media de sobrevivida a 5 años de 70,05 meses, con un intervalo de confianza del 95% que delimita el límite inferior a 65,48 meses y un límite superior a 76,61 meses, por otro lado, los 129 pacientes restantes representaron el 64,18 % >70 años, cuya supervivencia media fue de 68,27 meses, con un límite inferior de 64 meses y un límite superior de 72,54 meses.

Tabla N°3: Supervivencia global a 5 años y variable demográfica- edad

Edad	Media			
	Estimación	Error estándar	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
>70 129 (64,18%)	68,27	2,18	64,00	72,54
≤ 70 72 (35,82%)	70,05	2,84	65,48	76,61

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Al analizar la curva de supervivencia y la variable edad, se encontró un valor predictivo $P=0,32$, la cual concluye que el 80% de los pacientes menores de 70 años tienen una supervivencia a 5 años de aproximadamente 50 meses, a su vez el 80% de los pacientes mayores de 70 años tienen una supervivencia de alrededor de 41 meses, esto quiere decir que hay una ligera tendencia a disminuir la supervivencia si la edad del paciente es mayor de 70 años. Sin embargo, al tener un $P=0,32$ se concluye que no hubo significancia estadística para la variable edad.

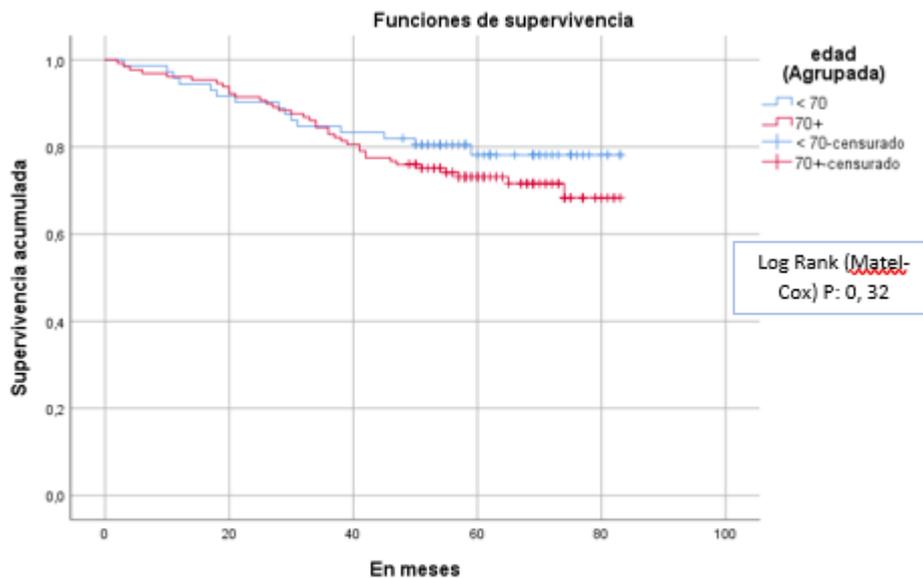


Gráfico N°3: Curva de supervivencia global a 5 años (2014-2019) y variable demográfica- edad

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Del total de pacientes se concluyó que el estadio I tuvo 28 casos es decir 13,93% en el cual la media de supervivencia a 5 años fue de 77,63 meses, con un intervalo de confianza de 95% cuyo límite inferior es de 71,58 meses y el límite superior es de 83,67 meses, a su vez el estadio II con 108 casos representó el 53,73% con una media de supervivencia de 73,19 meses, un límite inferior de 69,28 meses y un límite superior de 77,09 meses. Finalmente, el estadio III con 65 casos representando un 32,34% tuvo una media de supervivencia de 58,63 meses, con un límite inferior de 51,54 meses y un límite superior de 72,65 meses.

Tabla N°4: Supervivencia global a 5 años y estadio clínico

Estadios	Media			
	Estimación	Error estándar	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
I 28 (13,93%)	77,63	3,08	71,58	83,67
II 108 (53,73%)	73,19	1,99	69,28	77,09
III 65 (32,34%)	58,63	3,61	51,54	72,65

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Al analizar la curva de supervivencia y la variable estadio clínico, se encontró un valor predictivo $P= 0,00$ evidenciando un resultado significativamente estadístico, el cual es evidente al comparar los 3 estadios en un mismo punto de corte, así por ejemplo el 80% de los pacientes con cáncer de colon estadio III, tienen una sobrevida a 5 años de 30 meses aproximadamente, sin embargo, el 80% de los pacientes con estadio II tienen una sobrevida alrededor de 58 meses, finalmente el 80% de los pacientes con estadio I tienen una sobrevida de más o menos de 78 meses. Esto evidencia que mientras el estadio está más avanzado la sobrevida a 5 años tiende a ser menor.

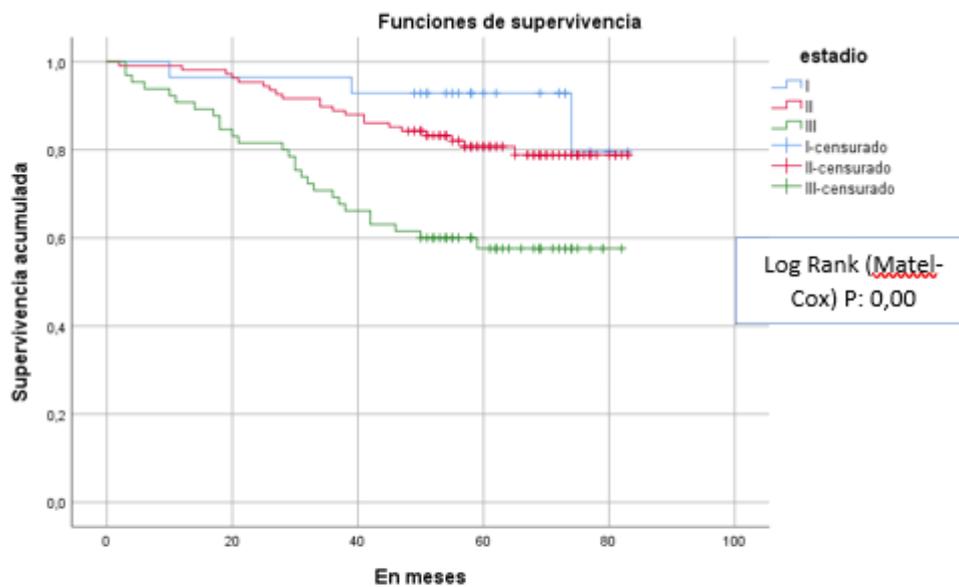


Gráfico N°4: Curva de Supervivencia global a 5 años (2014-2019) y estadio clínico

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Del total de pacientes se obtuvo que 144 representaron el 71,64% tuvieron un INL $\leq 3,5$ con una media de supervivencia a 5 años de 82,74 meses, bajo un intervalo de confianza de 95% cuyo límite inferior es de 82,25 meses y el límite superior es de 83,24 meses. Por otro lado 57 pacientes representaron el 28,36% cuyo INL $> 3,5$ quienes tuvieron una media de supervivencia de 34,76 meses, con un límite inferior de 29,53 meses y un límite superior de 39,99 meses.

Tabla N5: Supervivencia global a 5 años e índice neutrófilo linfocito.

Índice neutrófilo-linfocito	Media			
	Estimación	Error estándar	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
INL $\leq 3,5$ 144 (71,64 %)	82,74	0,25	82,25	83,24
INL $> 3,5$ 57 (28,36%)	34,76	2,67	29,53	39,99

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Al analizar la curva de supervivencia y la variable índice neutrófilo linfocito (INL) se consideró como INL bajo a los $\leq 3,5$ de los cuales el 100% tuvieron una sobrevida alrededor de 65 meses en un intervalo de 5 años, a su vez el 50% del INL alto ($>3,5$) tuvo una sobrevida de aproximadamente 30 meses. Esto indica que la supervivencia fue significativamente mayor en aquellos con INL bajo. Se obtuvo un valor P según Log Rank (Matel-Cox) de 0,00 que indica que es estadísticamente significativo que la supervivencia fue significativamente mayor en aquellos con INL bajo. Se obtuvo un valor P según Log Rank (Matel-Cox) de 0,00 que indica que es estadísticamente significativo.

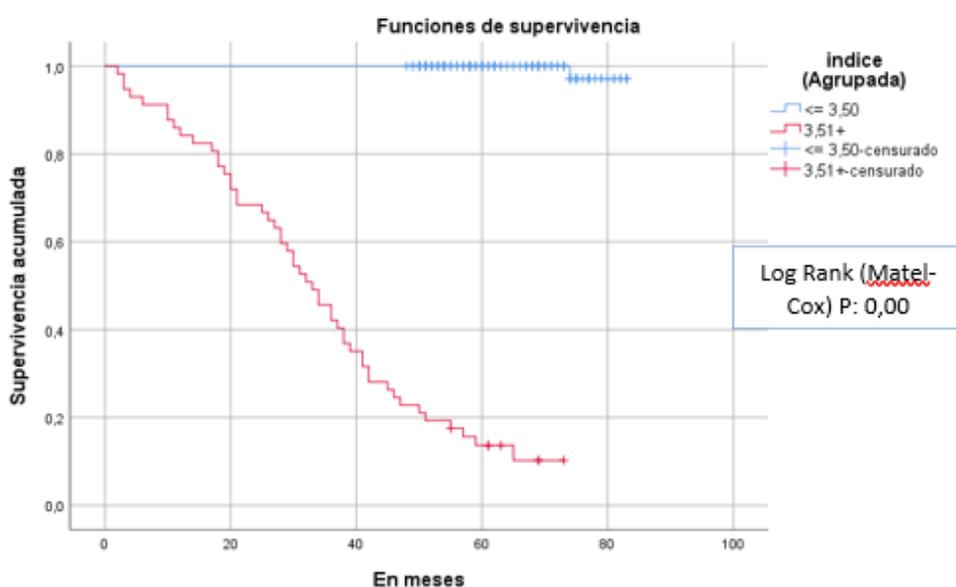


Gráfico N°5: Curva de supervivencia global a 5 años (2014-2019) e índice neutrófilo linfocito

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Del total de pacientes el cáncer de colon derecho representó el 47,76% de 96 casos, con una media de sobrevida a 5 años de 71,50 meses, con un intervalo de confianza del 95% cuyo límite inferior es de 66,94 meses y el límite superior es de 76,06 meses, el cáncer de colon izquierdo es el 52,24% de un total de 105 casos, con una media de sobrevida de 66,54 meses y un límite inferior de 61,68 meses y un límite superior de 71,40 meses.

Tabla N°6: Supervivencia global a 5 años y localización del cáncer de colon

Localización	Media			
	Estimación	Error estándar	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Derecho 96 (47,76%)	71,50	2,32	66,94	76,06
Izquierdo 105 (52,24%)	66,54	2,48	61,68	71,40

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

Al analizar la curva de supervivencia y la variable localización, se encontró un valor predictivo $P= 0,24$, con lo cual se concluyó que el 80% de los pacientes con cáncer de colon derecho tuvieron una sobrevida a 5 años de un aproximado de 59 meses, a diferencia del cáncer de colon izquierdo, el cual al 80% tuvo una sobrevida alrededor de 38 meses, hay una ligera tendencia a disminuir la sobrevida en el cáncer de colon izquierdo, sin embargo el valor $P= 0,24$ concluyo que no hay significancia estadística entre la supervivencia y la localización del cáncer.

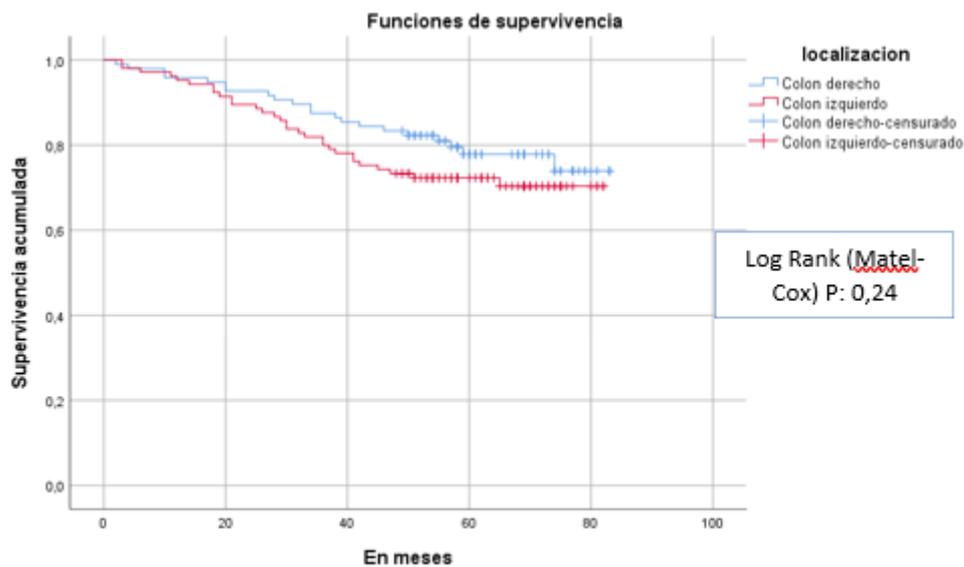


Gráfico N°6: Curva de supervivencia global a 5 años y localización de cáncer de colon.

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

Del total de pacientes con cáncer de colon, se encontró que 97 casos representaron un total de 48,26% siendo estos los que no recibieron quimioterapia adyuvante, con una media de sobrevida a 5 años de 69,73 meses, con un intervalo de confianza del 95% cuyo límite inferior es de 64,87 meses y el límite superior es de 74,58 meses.

Tabla N°7: Supervivencia global a 5 años y tratamiento adyuvante

Tratamiento adyuvante	Media			
	Estimación	Error estándar	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Sin quimioterapia 97 (48,26%)	69,73	2,47	64,87	74,58
Con quimioterapia 104 (51,74%)	68,09	2,38	63,42	72,75

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

Al realizar el estudio de supervivencia y la variable tratamiento adyuvante, se encontró un valor predictivo $P=0,80$. Concluyendo que al realizar un punto corte que permita comparar los pacientes que recibieron quimioterapia y los que no la recibieron la diferencia de la sobrevida en meses es mínima, así por ejemplo se tomó el 80% de los pacientes que no recibieron quimioterapia tuvieron una sobrevida a 5 años de aproximadamente 45 meses versus el 80% de los pacientes que recibieron quimioterapia cuya sobrevida fue de 38 meses, existe una ligera tendencia a tener una mayor sobrevida en aquellos pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia, sin embargo el valor $P=0,80$ concluyo que no hay significancia estadística entre la sobrevida y el tratamiento adyuvante.

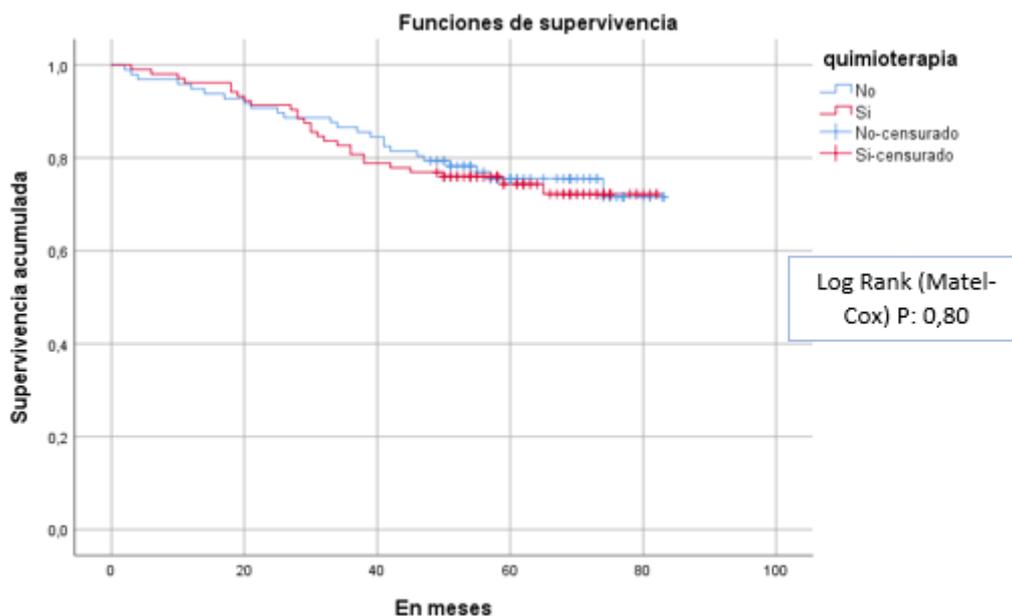


Gráfico N°7: Curva de supervivencia a 5 años y tratamiento adyuvante.

Fuente: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

5.2. Discusión de resultados

El índice neutrófilo linfocito demostró ser un biomarcador de inflamación altamente eficiente para ayudar a determinar el pronóstico de la supervivencia global de los pacientes con cáncer colorrectal en los estadios I-III, a su vez se comprobó lo fácil que es determinarlo y el bajo costo que significa su uso. (9)(10)

En el estudio se observó una media de 69 meses para una supervivencia global a 5 años para toda la población incluyendo hombres y mujeres sin considerar intervalos de edad. Dentro de las variables demográficas se obtuvo una ligera mayor incidencia en el sexo femenino versus el masculino, en el análisis de Kaplan Meier dio un valor predictivo $P= 0,78$ no significativo para el sexo. Estos resultados difieren con respecto epidemiología a nivel mundial de la base de datos de la OMS que muestra que existe una mayor tendencia en el sexo masculino, cuyas tasas de supervivencias tiende a ser ligeramente menor. Los

diferentes estudios que analizan el INL y la sobrevida en cáncer de colorrectal no hacen mención a un valor significativo que relacione el sexo y la sobrevida de los pacientes. (5) (11)

Con respecto a la variable edad el mayor porcentaje se encuentran en los pacientes > de 70 años los mismos que tienen una ligera disminución de la supervivencia global con respecto a los \leq 70 años, la curva de supervivencia Kaplan Meier dio un valor predictivo $p= 0,32$ el cual no es significativo. Los datos epidemiológicos de la OMS revelan que dicha enfermedad es característica de los adultos mayores, sin embargo, en las últimas décadas la incidencia en < 40 años se ha ido incrementando dicho aumento se enmascara por la disminución anual del 1% de la tasa de mortalidad. Los estudios no revelan significancia en cuanto a la supervivencia, el INL y el rango de edad, esto se puede deber a que INL es un marcador inflamatorio que no se ve alterado por mecanismos de envejecimientos, sino se afecta propiamente por la actividad del sistema inmune presente a una inflamación crónica o proceso tumoral.

Con respecto al estadiaje del cáncer colorrectal se observó que la supervivencia es mayor a menores estadios de cáncer. La curva de supervivencia Kaplan Meier a 5 años dio un valor predictivo $p= 0,00$ cuyo resultado es significativamente estadístico y demostró la supervivencia es de mejor pronóstico en el estadio I y de peor pronóstico el estadio III. Dichos resultados son similares a los estudiados por Galizia en el cual se muestra que el INL es un buen factor pronóstico de enfermedad y que la sobrevida tiende a ser menor a medida que el estadio es mayor. (6) (11)

Al analizar la variable INL se obtuvo aquellos que tienen un $INL \leq 3,5$ tienen una supervivencia mayor que aquellos que tienen un $INL > 3$, mediante el estudio de Kaplan Meier se obtuvo un valor predictivo $p= 0,00$ que revela significancia estadística. Dichos resultados son similares a los obtenidos por Sagawua en el cual se mostró que a INL altos la sobrevida global y libre de enfermedad del paciente tiende a disminuir, por el contrario, la sobrevida tiende a ser mayor si el INL es bajo (21).

Otro aspecto que se estudio fue la localización del tumor obteniéndose una tendencia a tener una mayor incidencia en el cáncer colon rectal izquierdo sin

embargo la supervivencia es ligeramente mayor para aquellos ubicados en el colon derecho. El análisis de Kaplan Meier dio un valor predictivo $p= 0,24$ siendo no significativo. A diferencia del estudio por Guo D en el cual se observó un pobre pronóstico para la supervivencia global y libre de enfermedad en aquellos que presentaron el tumor en el lado derecho comparado contra los del lado izquierdo. Sin embargo, en el mismo trabajo se menciona que existen múltiples estudios que demuestran que la supervivencia no se encuentra relacionada con la localización del tumor, sino que depende de la respuesta inflamatoria que esta provee. (27)

Finalmente se estudió la presencia de tratamiento adyuvante en el cual se obtuvo una ligera mayor supervivencia para aquellos que no recibieron quimioterapia comparándolos con los que si la recibieron, mediante el estudio de Kaplan Meier se reveló un valor predictivo $p= 0,80$ que demuestra que no hay significancia estadística. De igual manera mostro el estudio por Cha Y en el cual se considera que los estadios con cáncer avanzado III-IV los factores pronósticos más fidedignos son de anatomía patológica debido a que el INL se altera al recibir la quimioterapia y por ello no es un predictor que brinde confianza para establecer el pronóstico de la enfermedad. (28)

Finalmente se estudió la presencia de tratamiento adyuvante en el cual se obtuvo 48 % de los pacientes no recibieron quimioterapia con una supervivencia media a 5 años de 69 meses, 51% recibieron quimioterapia con una media de 68 meses. El estudio de Kaplan Meier reveló un valor predictivo $p= 0,80$ que demuestra que no hay significancia estadística. De igual manera mostro el estudio por Cha Y en el cual se considera que los estadios con cáncer avanzado III-IV los factores pronósticos más fidedignos son de anatomía patológica debido a que el INL se altera al recibir la quimioterapia y por ello no es un predictor que brinde confianza para establecer el pronóstico de la enfermedad. (28)

Con respecto a las limitaciones del trabajo, el presente estudio abarca los estadios I-III de cáncer colorrectal y excluye los estadios IV debido a la alta mortalidad que representan estos últimos, con tasas de supervivencia global muy bajas que oscilan entre el 5 al 15% por lo cual su estudio para supervivencia global no sería significativo. Adicional a ello el INL como único marcador no es un marcador confiable debido a su alto grado de metástasis, siendo necesario estudiarlo en conjunto con otros marcadores tumorales como el CEA. (40) (41)

La principal limitación fue la dificultad para encontrar el seguimiento de los pacientes y la supervivencia exacta en la que los registros no siempre cuentan con estos datos. Si bien se tomaron 2 años de estudio con una muestra de 201 pacientes, el tamaño de la muestral puede ser mayor para tener para poder ser extrapolables a otras poblaciones.

Nuestro trabajo de investigación es retrospectivo, pero se recomienda uno prospectivo para realizar un seguimiento a 20 meses y poder continuar con el estudio de supervivencia de los pacientes.

CONCLUSIONES

- La supervivencia global se ve afectadas de manera significativa por los siguientes factores pronósticos para el cáncer de colorrectal:
- Índice neutrófilo linfocito (INL) elevado se relaciona directamente con pronóstico de supervivencia más pobre.
- Los estadios clínicos se encuentran relacionados con la supervivencia global. Teniendo mejor supervivencia global estadios más tempranos.
- Por último, factores como el sexo, la edad, localización y tratamiento de quimioterapia adyuvante no son concluyentes de influenciar directamente en la supervivencia global en nuestro estudio.

RECOMENDACIONES

- Tener un hemograma previo a la cirugía no mayor de una semana para evitar alteraciones significativas en la línea leucocitaria.
- Obtener los certificados de defunción de aquellos pacientes fallecidos para llegar a la causa original de la muerte y tener la certeza de conocer si murió por el cáncer o por otras razones.
- Realizar estudios en una población más grande y que abarque más instituciones para así obtener resultados extrapolables.
- Realizar estudios prospectivos para tener el seguimiento y ampliar el estudio de supervivencia,

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (VANCOUVER)

1. Ministerio de Salud del Perú. Programa presupuestal 0024 prevenciones y control del cáncer. Lima: MINSA; 2017. Disponible en: https://www.minsa.gob.pe/presupuestales2017/archivos_apelacion/anexo2/anexo2-PREVENCIÓN%20Y%20CONTROL%20DEL%20CÁNCER.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [sede Web]. who.int; 2014. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
3. World Health Organization. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages [sede Web]. gco.iarc.fr; 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>
4. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer colorrectal [sede Web]. paho.org; 2014. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11761:colorectal-cancer&Itemid=41765&lang=es
5. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012. 5to vol. Lima; 2016
6. Dirección general de Epidemiología. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013. 1ra ed. Lima; 2013
7. Sánchez C. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013; 24(4): 553–62
8. Galizia G, Lieto E, Zamboli A, De Vita F, Castellano P, Romano C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis. Surgery. 2015; 158(1): 112-20.
9. Rashtak S, Ruan X, Druliner B, Liu H, Therneau T, Mouchli M, et al. Peripheral neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostication in colon cancer. Clinical colorectal cancer. 2017; 16(2): 115-23.

10. Camacho C, Gerson R, Góngora M, López M. Asociación del índice neutrófilo-linfocito y el estadio clínico en el diagnóstico inicial de melanoma. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016; 15(5): 268–77
11. Willauer A, Liu Y, Pereira A. Caracterización clínica y molecular del cáncer colorrectal de inicio temprano. *Cáncer*. 2019; 125: 2002.
12. Qaseem A, Crandall C, Mustafa R. Detección de cáncer colorrectal en adultos asintomáticos de riesgo promedio: una declaración de orientación del American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2019; 171: 643.
13. Szkandera J, Pichler M, Stotz M, Gerger A. Reply: Comment on 'A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients'. *Br J Cancer*. 2013; 109(12): 3126–7.
14. Li J, Jia Y, Cai C, Guan X, Li P, Xie Y, et al. Predicting value of dynamic alteration of blood neutrophil/lymphocyte ratio on recurrence-free survival in patients with advanced colon cancer after operation and chemotherapy. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2012;15(11):1171-4
15. Urrejola G, Bambs C, Espinoza M, Gellona J, Zúñiga Á, Molina M, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Revista médica de Chile*. 2013; 141(5): 602-8
16. Absenger G, Szkandera J, Pichler M, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;109(2):395-400.
17. Jankova L, Dent O, Chan C, Chapuis P, Clarke S. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival but does not predict recurrence or cancer-specific survival after curative resection of node-positive colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2013; 13: 442.
18. Wuxiao Z, Zhou H, Wang K, Chen X, Hao X, Lu Y, et al. A prognostic model to predict survival in stage III colon cancer patients based on histological grade, preoperative carcinoembryonic antigen level and the neutrophil lymphocyte ratio. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(2): 747-51.

19. Chen Z, Raghav K, Lieu C, Jiang Z, Eng C, Vauthey J, et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112(6): 1088-97.
20. Sagawa M, Yagawa H, Konno S, Usuda A, Maeda H, Kim K, et al. Significance of Perioperative Neutrophil Lymphocyte Ratio(NLR)in Gastric Cancer and Colon Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2016; 43(10): 1243 5.
21. Rashtak S, Ruan X, Druliner B, Liu H, Therneau T, Mouchli M, et al. Peripheral Neutrophil to Lymphocyte Ratio Improves Prognostication in Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(2): 115-23
22. Dupré A, Malik H. Inflammation and cancer: What a surgical oncologist should know. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44(5): 566-70
23. Wang F, He W, Jiang C, Guo G, Ke B, Dai Q, et al. Prognostic value of inflammation-based scores in patients receiving radical resection for colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 1102.
24. Portale G, Cavallin F, Valdegamberi A, Frigo F, Fiscon V. Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Are Not Prognostic Biomarkers in Rectal Cancer Patients with Curative Resection. *J Gastrointest Surg*. 2018; 22(9): 1611-8.
25. Guo D, Li X, Xie A, Cao Q, Zhang J, Zhang F, et al. Differences in oncological outcomes and inflammatory biomarkers between right-sided and left-sided stage I-III colorectal adenocarcinoma. *J Clin Lab Anal*. 2019; 21: e23132.
26. Cha Y, Park E, Baik S, Lee K, Kang J. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with stage III colon cancer who underwent surgery followed by FOLFOX chemotherapy. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 11617
27. Instituto Nacional del Cáncer. Programa nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal. Argentina: Ministerio de salud Presidencia de la Nación; 2015. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000899cnt-2016-10-28-guia_ccr_aps.pdf
28. Ministerio de Salud del Perú. Programa presupuestal 0024 prevenciones y control del cáncer. Lima: MINSA; 2019. Disponible en:

https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2019/pp/anexo/ANEXO2_6.pdf

29. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Incidencia, mortalidad, años de vida perdidos, años de vida con discapacidad y años de vida ajustados por discapacidad, ajustados a la discapacidad a nivel mundial, regional y nacional para 32 grupos de cáncer, 1990 a 2015: un análisis sistemático para el estudio de la carga mundial de la enfermedad. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 524.
30. Doubeni C, Laiyemo A, Major J. Estado socioeconómico y el riesgo de cáncer colorrectal: un análisis de más de medio millón de adultos en los Institutos Nacionales de Salud-AARP Dieta y Estudio de Salud. *Cáncer.* 2012; 118: 3636.
31. Brenner D, Heer E, Sutherland R. Tendencias nacionales en la incidencia de cáncer colorrectal entre adultos mayores y más jóvenes en Canadá. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: e198090.
32. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Estadísticas de cáncer 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 277.
33. Jemal A, Ward E, Johnson C. Informe anual a la nación sobre el estado del cáncer, 1975-2014, con supervivencia. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109
34. Siegel R, Miller K, Jemal A. Tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en adultos de 20 a 54 años en los Estados Unidos, 1970-2014. *JAMA.* 2017; 318: 572.
35. Haggstrom D, Cheung W. Approach to the long-term survivor of colorectal cancer. In: UpToDate, Nekhlyudov, L (ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020
36. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Estadísticas de cáncer, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63:11.
37. Siegel R, Miller K, Jemal A. Estadísticas de cáncer, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 7.
38. Beltrán B. Impacto del índice neutrófilo/linfocito en sobrevida de pacientes con linfoma de células grandes b difuso en el hospital Edgardo Rebagliati Martins 2010-2012 [tesis]. Lima: Facultad de Medicina Humana sección de posgrado, Universidad de San Martín de Porres; 2017.

39. Riedl J, Posch F, Moik F, Bezan A, Szkandera J, Smolle M, et al. Inflammatory biomarkers in metastatic colorectal cancer: prognostic and predictive role beyond the first line setting. *Oncotarget*. 2017; 8(56): 96048 – 61.
40. National Coalition for Cancer Survivorship. Our Mission [sede Web]. [canceradvocacy.org](http://www.canceradvocacy.org); 2016. Disponible en: <http://www.canceradvocacy.org/about/>
41. Khan A, Akritidis G, Pring T, Alagarathnam S, Roberts G, Raymond R, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Marker of Lymph Node Status in Patients with Rectal Cancer. *Oncology*. 2016; 91(2): 69-77
42. De La Cruz Vargas JA, Correa López LE, Altrista Vda de Bambaren M del S. Sánchez Carlessi HH y asesores participantes. Promoviendo la investigación en los estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades; experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educación Médica*. 2019. SCOPUS. DOI 10.1016/j.edumed.2018.06.003

ANEXOS

Anexos A

Instrumentos y recolección de datos

Ficha de recolección de datos No _____

Fecha de diagnóstico: _____

Fecha de recolección de datos: _____

1. Sexo:

b) Femenino

c) Masculino

2. Edad: _____

3. Sobrevida:

a) Vivo

- Con enfermedad ()

- Sin enfermedad ()

b) Muerto ()

4. Recuento absoluto de neutrófilos: _____

5. Recuento absoluto de linfocitos: _____

6. Estadio clínico

a) I

b) II

c) III

7. Quimioterapia adyuvante

a) Si

b) No

8. Localización

a) Ciego

b) Colon ascendente

c) Colon Transverso

d) Colon descendente

e) Sigmoideas

MATRIZ DE CONSISTENCIA

Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA	CATEGORIA O UNIDAD
Edad	Número de años del paciente al momento de su hospitalización	Número de años indicado en la historia clínica	Razón	Independiente Cuantitativa	Años
Sexo	Género orgánico	Género señalado en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0= Femenino 1= Masculino
Sobrevida	Tiempo desde que el paciente es diagnosticado con alguna enfermedad hasta que muere	Tiempo desde que el paciente es diagnosticado con cáncer de colon hasta que muere	Nominal Dicotómica	Dependiente Cualitativa	0= Vivo 1= Muerto
Índice neutrófilo-linfocito	Marcador de inflamación sistémica	Resultado del cociente entre el número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos	Razón Discreta	Independiente Cualitativa	Alto Bajo
Estadio clínico	El grado de extensión de una neoplásica	Grado de extensión en los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon	Ordinal politémica	Independiente Cualitativo	I II III
Quimioterapia adyuvante	Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas	Tratamiento adyuvante con el bien de mejorar la sobrevivencia del paciente	Nominal Politémica	Dependiente Cualitativo	0= Si 1= No
Localización	Lugar de localización de una determinada neoplasia	Lugar de localización del cáncer de colon	Ordinal Dicotómica	Dependiente Cualitativo	Ciego = 0 Colon ascendente= 1 Colon descendente= 2 Colon Transverso= 3 Sigmoides= 4

OPERAÑIZACIÓN DE VARIABLES

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA	POBLACION Y MUESTRA	TECNICA E INSTRUMENTOS
¿Existe relación entre el índice neutrófilo y la sobrevida de los pacientes con cáncer de colon del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2014-2015?	<p>Establecer la asociación entre el índice neutrófilo linfocito y la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2014-2015.</p> <p>OBJETIVOS ESPECIFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015. - Determinar la relación entre el sexo y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015. - Determinar la relación entre la edad y la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015. - Determinar la relación entre el estado clínico y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015. - Determinar la relación entre la localización y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015. - Determinar la relación entre el tratamiento adyuvante y la sobrevida global en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos durante el periodo 2014- 2015. 	<p>Existe asociación entre índice neutrófilo y la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2014-2015.</p>	<p>Variable dependiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> +Sexo +Edad +Sobrevida +Estado clínico +Tratamiento adyuvante +Localización <p>Variable independiente</p> <ul style="list-style-type: none"> +Índice neutrófilo- linfocito 	<p>Diseño:</p> <p>Se realizó un estudio de tipo analítico retrospectivo.</p>	<p>Muestra: Se realizó un muestro aleatorio simple, de un total de 420 se aplicó la formula muestral y se obtuvo una muestra de 201 pacientes las cuales fueron incluidas en este estudio.</p>	<p>La recolección de datos se realizó de una fuente primaria, mediante una ficha de recolección diseñada por el investigador.</p> <p>PLAN DE RECOLECCION DE DATOS</p> <p>Para el procesamiento de datos se utilizará el programa Microsoft Excel 2013 en donde se realizará la codificación y creación de la matriz con datos que fueron llevados al programa SPSS donde se obtuvieron los estadísticos descriptivos de los datos clínicos. Para el análisis de supervivencia se utilizó Kaplan-Meier en el cual se usó el evento de interés la mortalidad y posteriormente se obtuvo las curvas de supervivencia global a 5, las cuales fueron comparadas usando el test log-Rank.</p>