

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**FACTORES CLÍNICO-PATOLOGICOS ASOCIADOS AL ESTADÍO TUMORAL EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER GÁSTRICO EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA DE ESTÓMAGO
DEL HNERM DURANTE LOS AÑOS 2017- 2018**

PRESENTADO POR EL BACHILLER EN MEDICINA HUMANA

MANUEL OSWALDO HUAMÁN GARCÍA

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**Mg. Lucy Correa López
Asesor de Tesis**

LIMA – PERÚ

2019

AGRADECIMIENTO

A Dios por guiarme en mi camino.

A mi familia por todo su amor, comprensión, apoyo, pero sobre todo paciencia. En especial a mi Mamá Emperatriz, a mi hermano Bastian, a mi Tía Socorro y a mi Tío Roy.

Al Dr. Jorge Cerna Barco por su asesoría, ayuda desinteresada y buena voluntad.

Al Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas y Mg. Lucy Correa López por acertada contribución en el desarrollo de este proyecto.

A todas las personas que contribuyeron al éxito del proyecto en especial a aquellos que me abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

DEDICATORIA

Para ti Papá, por haberme inculcado sin darme cuenta desde pequeño la voluntad de ayudar a los demás. Aunque no estés más físicamente conmigo sé que me acompañaste en cada paso de la realización de este proyecto. Gracias por todo.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre los factores clínico-patológicos y el estadio tumoral cáncer gástrico en el Servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 - 2018.

Materiales y métodos: Estudio de tipo observacional, analítico y retrospectivo. Se obtendrán los valores de OR a partir de las frecuencias absolutas de las variables de estadio clínico y albúmina e Índice-Neutrófilo Linfocito (INL). Se consideró 2.44 como el punto de corte para INL elevado. **Resultados:** Se analizaron los datos de 96 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 63.5 años \pm 12.8, la proporción de acuerdo al sexo fue de 1:1, 80.2% provenían de la costa; no se encontró significancia estadística en ninguna de estas variables al analizarlas según el estadio clínico. 70.8% tuvieron un estadio clínico avanzado y 85.4% criterio tumoral avanzado. La media de INL fue 2.94 ± 1.7 mientras que en el grupo de estadio avanzado (cTNM III-IV) la media fue 3.28 ± 1.8 demostrando diferencia significativa ($p < 0.003$). La media de albúmina fue $3.64 \text{ g/dl} \pm 0.6$, en el grupo de estadio avanzado la media fue $3.51 \text{ g/dl} \pm 0.6$. En el análisis bivariado se encontró una asociación significativa entre el nivel elevado de INL y el estadio clínico avanzado (OR: 4.46 IC 95% 1.65-13.27 $p < 0.001$), de manera similar con los niveles bajos de albúmina sérica (OR: 13.02 IC 95% 1.78-563.36 $p < 0.005$). **Conclusión:** El cáncer gástrico es un problema de salud pública en el Perú. Se realiza un diagnóstico tardío en 70% de pacientes. El INL y la albúmina son factores predictivos de estadio clínico avanzado en cáncer gástrico.

Palabras clave: Neoplasias Gástricas, Estadificación de Neoplasias, Índice Neutrófilo-Linfocito, Albúmina Sérica. (Fuente: DeCS, BIREME)

ABSTRACT

Objective: To determine the association between the clinical-pathological factors and the gastric cancer tumor stage in the Department of Stomach Surgery of Edgardo Rebagliati Martins Hospital during the years 2017 - 2018.

Materials and methods: Observational, analytical, and retrospective study. The OR values will be obtained from the absolute frequencies of the clinical stage and albumin and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) variables. It was considered 2.44 as the cutoff point for high NLR. **Results:** Data from 96 patients who met the inclusion criteria were analyzed. The average age was 63.5 years \pm 12.8, the proportion according to sex was 1:1, 80.2% came from the coast; no statistical significance was found in any of these variables when analyzing them according to the clinical stage. 70.8% had an advanced clinical stage and 85.4% advanced tumor criteria. The mean of NLR was 2.94 ± 1.7 meanwhile in the advanced stage group (cTNM III-IV) the mean was 3.28 ± 1.8 showing significant difference ($p < 0.003$). Mean albumin was 3.64 g / dl \pm 0.6, in the advanced stage group the mean was 3.51 g / dl \pm 0.6. In the bivariate analysis, a significant association was found between the high level of NLR and the advanced clinical stage (OR: 4.46 CI 95% 1.65-13.27 $p < 0.001$), similarly with the low levels of serum albumin (OR: 13.02 CI 95% 1.78-563.36 $p < 0.005$). **Conclusion:** Gastric cancer is a public health problem in Peru. A late diagnosis is made in 70% of patients. The NLR and albumin are predictive factors of advanced clinical stage in gastric cancer.

Keywords: Stomach Neoplasms, Neoplasm Staging, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Serum Albumin. (Source: MeSH, NLM)

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	2
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	7
1.1 Planteamiento del problema	7
1.2 Formulación del problema.....	8
1.3 Justificación del estudio	8
1.4 Delimitación del problema: Línea de investigación	9
1.5 Objetivos	10
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 Antecedentes de la investigación.....	11
2.2 Bases teóricas.....	16
2.3 Definiciones conceptuales	28
CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES	30
3.1 Hipótesis general	30
3.2 Hipótesis específicas.....	30
3.3 Variables principales de investigación	31
CAPITULO IV: METODOLOGÍA	32
4.1 Tipo y diseño de estudio	32
4.2 Población y muestra del estudio	32
4.3 Operacionalización de variables (Anexo 02).....	33
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	34
4.5 Procesamiento y plan de análisis de datos	34
4.6 Aspectos éticos.....	35
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	36
5.1 Resultados	36
5.2 Discusión de resultados	45
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	50
6.1 Conclusiones	50
6.2 Recomendaciones	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	62

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer gástrico es un problema importante de salud pública, siendo el quinto cáncer con mayor incidencia en ambos sexos, el segundo dentro de las neoplasias de origen gastrointestinal y el segundo con mayor mortalidad a nivel mundial ¹⁻⁵.

En 2018 se diagnosticaron 1'033 701 casos nuevos y se registraron 782 685 muertes a nivel mundial ^{2,6}. Si bien las tasas de incidencia y mortalidad muestran tendencia a la disminución a nivel mundial, en países en vías de desarrollo el cáncer gástrico aún se encuentra en el tercer lugar de incidencia ^{2,6,7}.

La Incidencia de cáncer gástrico permanece elevada en Latinoamérica y no se espera su disminución significativa en los años próximos debido a la alta prevalencia de *Helicobacter pylori* en la población joven ^{8,9}.

En el Perú es el tercer cáncer con mayor incidencia a nivel nacional luego del cáncer de próstata y mama según el GCO de la IARC. En 2018 se diagnosticaron 5 731 y se registraron 4 606 muertes. Según incidencia se localiza en mujeres después del cáncer de cérvix y mama y en varones próstata. Es el cáncer más frecuente en 3 regiones del Perú, caracterizadas por poseer una alta proporción de pobreza extrema ¹⁰.

Asimismo constituye la principal causa de mortalidad por cáncer en el Perú y es una enfermedad prioritaria de acuerdo al Plan Nacional para el Fortalecimiento de la Prevención y Control del Cáncer en el Perú ^{10,11}.

Se han identificado como principales factores de riesgo la infección por *Helicobacter pylori*, el bajo nivel socioeconómico, dieta alta en carnes rojas, sedentarismo y predisposición genética ^{6,8,12-14}, en el Perú la mayoría casos son representados por varones de la tercera edad provenientes de la sierra.

El 90% de neoplasias de estómago corresponden a adenocarcinomas, tradicionalmente se clasifican de acuerdo a su histología según la clasificación propuesta por Lauren en 1965 en tipo intestinal o difuso, con un peor pronóstico para este último ¹³. Actualmente se considera a la infección por *H. pylori* como factor necesario para el desarrollo de cáncer gástrico no-cardial y su erradicación la mejor ruta para controlar la patología ¹².

En países en vías de desarrollo se calcula que el 80% de los casos de cáncer gástrico se detectan en fases avanzadas, caracterizadas por síntomas como dolor abdominal, saciedad precoz, baja de peso, hemorragia digestiva entre otros cuando la enfermedad ha comprometido las capas externas del estómago y las posibilidades de curación o paliación exitosa son menores ⁷.

El Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) es un marcador del estado inflamatorio del organismo. Ha demostrado ser útil como factor pronóstico en múltiples tipos de cáncer, incluyendo el cáncer gástrico ^{15-29, 98}. El INL como reflejo de la respuesta inflamatoria nos permite la identificación de un factor relevante en la sobrevida del paciente con cáncer gástrico abriendo la posibilidad de brindar un tratamiento individualizado ³⁰. Asimismo, en otros estudios se ha considerado a la albúmina como un parámetro para determinar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico ³⁴. La utilidad de estos para definir los estadios tumorales tempranos de los avanzados queda aún en controversia.

1.2 Formulación del problema

Por lo tanto, en base a lo planteado se formula el siguiente problema de investigación:

¿Existe asociación entre los factores clínico-patológicos y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el Servicio de Cirugía de Estómago del HNERM durante los años 2017 - 2018?

1.3 Justificación del estudio

El Perú posee una de las más altas tasas de incidencia de cáncer gástrico en Latinoamérica y el mundo, además se considera la principal causa de muerte por enfermedad neoplásica. Es responsable a nivel mundial de 17.9 millones de AVD de los cuales 77% corresponden a países en vías de desarrollo. A nivel nacional representa el 12,7% (53 566) de los AVISA por cáncer, de los cuales 90.4% (48 457) son AVPP siendo la tercera causa más frecuente de AVPP por cáncer ¹⁰. El cáncer gástrico genera un gasto importante en el estado y la población por lo que representa un problema prioritario en salud pública.

En la actualidad en el Perú no contamos con un programa de control endoscópico para el despistaje precoz de cáncer gástrico, por lo que la mayor parte de la patología que llega al ambiente hospitalario se encuentra en estadios avanzados de la enfermedad ¹¹. Los métodos más utilizados para definir el estadiaje de la enfermedad son la tomografía espiral multicorte, resonancia magnética nuclear y el PET CT, exámenes muy costosos, que involucran la exposición a contraste y radiación ¹⁰. En la mayoría de ocasiones se realizan a destiempo debido al desabastecimiento de infraestructura en los hospitales, motivo por el cual el INL y otros marcadores se plantean como una alternativa económica, sencilla, de fácil acceso y de bajo riesgo que contribuiría a la predicción del grado de extensión de la neoplasia.

Asimismo, el estadiaje de la enfermedad neoplásica tiene como utilidad definir el tratamiento que seguirá el paciente por lo que el INL podría utilizarse para ponderar las opciones terapéuticas del paciente derivándolo a tratamiento médico o quirúrgico.

La literatura en el Perú es limitada en cuanto a este tema por lo que los resultados de esta investigación incrementarían los conocimientos teóricos relacionados al cáncer gástrico en nuestro contexto.

1.4 Delimitación del problema: Línea de investigación

- El presente estudio evalúa la asociación de las características clínico-patológicas y el estadio de la enfermedad neoplásica de estómago en pacientes con diagnóstico establecido, no contempla la evaluación de la sobrevida total ni la sobrevida libre de enfermedad en dichos pacientes.
- El estudio tiene ciertas limitaciones inherentes a su naturaleza retrospectiva. Los datos se obtendrán de una muestra de solo uno de los hospitales de referencia del Perú, por lo que el alcance de los resultados aplica principalmente para dicho nosocomio.
- El Instituto Nacional de Salud (INS), ha elaborado la Matriz de las Líneas Prioritarias en Salud 2016-2021, en donde se puede observar que este trabajo

de investigación se encuentra en la línea de investigación: Enfermedades no transmisibles: Cáncer, dentro del Tipo II de Investigación.

1.5 Objetivos

Objetivo General

- Determinar la asociación entre los factores clínico-patológicos y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el servicio de cirugía de estómago del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 - 2018.

Objetivos Específicos

- Describir las variables sociodemográficas en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.
- Describir los estadios tumorales en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.
- Describir la asociación entre el INL y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.
- Describir el nivel de albúmina sérica asociada al estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.
- Describir el grado histopatológico asociado al estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Antecedentes internacionales

* **Shimada et al. (Japón, 2010).** En su artículo "High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer." se consideraron 709 hombres y 319 mujeres, con una edad media de 64,4 años, que se sometieron a gastrectomía por cáncer gástrico. El punto de corte utilizado en este estudio para el INL fue de 4.0. Se tomó en cuenta para el estadiaje el criterio patológico. A través de análisis multivariado se encontró que un alto valor preoperatorio del índice neutrófilo-linfocito (INL) en pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía está relacionado a mal pronóstico y progresión de la enfermedad. Se evidenció un incremento de la media del INL conforme con el estadio tumoral. Asimismo, los pacientes con metástasis peritoneal presentaron más frecuentemente INL elevado. El INL elevado probablemente es causado por una respuesta inflamatoria peritumoral ³⁵.

* **Zhang et al. (China, 2014).** En su artículo "Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with gastric cancer: a meta-analysis" se analizaron 10 estudios que incluyeron a 2952 pacientes que buscaban encontrar el rol del INL como predictor de desenlace en cuanto a la sobrevida. Se evidenció que el INL elevado es un marcador pronóstico significativo de sobrevida. Asimismo, durante el estudio se encontró que el INL podría tener una importancia crucial definiendo el pronóstico en estadios tempranos ³⁶.

* **Deng et al. (China, 2015).** En su investigación "Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model" se estudiaron 389 pacientes sometidos a gastrectomía en busca de biomarcadores predictores de pronóstico en cáncer gástrico, dentro de ellos se consideró el INL. Según el análisis ROC se determinó que el punto de corte más adecuado para el INL fue 2.36. Se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a la edad (<65 años vs >=65 años), estadio tumoral localizado (I-II) vs

avanzado (III-IV), profundidad de invasión (T1-2 vs T3-4), número de ganglios linfáticos tomados (N0 vs. N1-3), metástasis a distancia (M0 vs M1) y marcadores tumorales. Se concluye que el INL es un factor pronóstico independiente para la supervivencia en pacientes quirúrgicos con cáncer gástrico ³⁶.

* **Hu et al. (China, 2015).** En su artículo “Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer” se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada hasta junio del 2014 incluyéndose 20 estudios encontrándose que el aumento del INL se asoció a disminución de la supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de enfermedad. Se concluye que el INL podría ser un índice pronóstico útil para cáncer gástrico. Se requieren de estudios prospectivos, seguimiento a largo plazo y ajustar factores de confusión para obtener datos de mayor calidad ³².

* **Sun et al. (China, 2016).** En su artículo “Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Be Used to determine Gastric Cancer Treatment Outcomes? A Systematic review and Meta-Analysis” se realizó una revisión de la literatura incluyéndose 19 estudios con un total de 5431 pacientes. Los niveles elevados de INL se asociaron a mal pronóstico para la supervivencia (HR = 1.98; 95% IC: 1.75–2.24, $p < 0.001$) y supervivencia libre de progresión (HR = 1.58; 95% IC: 1.32–1.88, $p < 0.001$). Asimismo, el INL se encontró más elevado en pacientes en estadios avanzados que en aquellos tempranos (OR = 2.76; 95% IC: 1.36–5.61, $p = 0.005$). Los resultados apuntan que la inflamación jugaría un rol importante en la progresión del cáncer gástrico ofreciendo un microambiente propicio para el crecimiento. La aplicación del INL para evaluar el estado de los pacientes podría ser utilizado para personalizar el manejo ³⁸.

* **Sahin et al. (Turquia, 2017).** En su estudio “Predictive Value of Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio in Determining the Stage of Gastric Tumor” se examinaron los expedientes clínicos de 189 pacientes con cáncer gástrico en busca del valor preoperatorio del INL. Se evidenció una diferencia significativa entre la tasa de supervivencia y el INL utilizando 4 como punto de corte. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo metastásico y el no metastásico. Se

concluye que los valores del INL deberían considerarse como un parámetro útil para el seguimiento ³⁹.

* **Min et al. (China, 2017).** En su artículo “Persistent elevation of postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio: A better predictor of survival in gastric cancer than elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio” se estudió el INLc (cambio del índice neutrófilo-linfocito pre y postoperatorio) en 734 pacientes sometidos a gastrectomía total y subtotal. Se realizó la toma de muestra a los 10 días del diagnóstico y posteriormente 3-6 meses luego de la operación. El análisis del INLi (índice neutrófilo-linfocito inicial) y INLc fue realizado a través de curvas ROC (receiver operating characteristic curve). Se evidenció que el poder predictivo de sobrevida fue mayor utilizando al INLc comparado con el INLi. Se consideró INLc negativo (menor al INLi) y positivo (mayor al INLi). Se encontró frecuentemente INLc positivo en pacientes con estadio clínico avanzado, paciente con recurrencia local, metástasis a distancia, invasión perineural y quimioterapia adyuvante. Se encontró asociación significativa entre el INLc y la sobrevida no así con el INLi. EL INLc podría ser un mejor indicador de sobrevida en pacientes con cáncer gástrico ³³.

* **Szor et al. (Brazil, 2018).** En su artículo “Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients who underwent potentially curative resection for gastric cancer.” se incluyeron un total de 383 pacientes que fueron sometidos a gastrectomía y linfadenectomía potencialmente curativas. Se estableció a través del análisis de curva ROC el punto de corte para el $INL > 2.44$ diferenciando así el INL elevado del normal. Se evidenció una asociación estadísticamente significativa del INL elevado con la disminución de la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total. Asimismo, se encontró diferencias significativas en cuanto al criterio de estadiaje pT y estadio y valor del INL. El INL elevado se considera un factor de riesgo independiente para sobrevida disminuida ³⁰.

* **Szor et al. (Brazil, 2018).** En su artículo “Prognostic Role of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Resected Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis” se analizaron 7 estudios respecto al impacto pronóstico del INL en cáncer gástrico y su asociación con características clínico-patológicas como la

edad, genero, extensión tumoral (pT), extensión nodal (pN) y diferenciación tumoral. Se evidenció que el punto de corte en promedio se encontraba en 2.97, hallándose dicho valor mediante diversas metodologías como: curvas ROC, media y percentil 75. Se evidenció que en todos los estudios la sobrevida a 5 años era menor en pacientes con INL elevado; asimismo al estratificarse de acuerdo a estadio tumoral se encontraron diferencias significativas. Asimismo, se encontraron asociaciones significativas entre el INL elevado y la edad avanzada, sexo masculino y extensión tumoral ³¹.

* **Saito et al. (Japón, 2018)**. En su artículo “Postoperative Serum Albumin is a Potential Prognostic Factor for Older Patients with Gastric Cancer” se enrolaron 135 pacientes con edad >75 años que fueron sometidos a gastrectomía. La albumina sérica preoperatoria fue analizada y se encontró que los valores eran significativamente menores en aquellos pacientes con cáncer gástrico avanzado en estadios III/IV que aquellos con estadios I/II ($p < 0.006$). Asimismo, se encontró que el valor de albúmina sérica postoperatoria fue un factor predictivo de pronóstico en pacientes ancianos con cáncer gástrico ⁴⁰.

Antecedentes

nacionales

* **Chacaltana et al. (Perú, 2012)**. En su artículo “Factores de riesgo asociados a metaplasia intestinal gástrica en pacientes sin enfermedad gastroduodenal significativa: ¿Está siempre asociada la infección por *Helicobacter pylori*?” se incluyeron 440 pacientes divididos en grupos caso y control (88 y 352 respectivamente). La edad media de la población fue 44.3 años \pm 15.7. En cuanto al sexo el 58.2% fueron de sexo femenino. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad \geq 50 años (OR= 4.67; IC 95% 2.79-7.81), la infección por *H. pylori* no alcanzo significancia estadística como factor de riesgo (OR=0.85; IC 95% 0.51-1.41) ⁹⁶.

* **Rodríguez CE (Perú, 2015)**. En su Tesis “Índice neutrófilo/linfocito preoperatorio elevado como factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el hospital regional de

Cajamarca, de enero de 1997 a diciembre de 2014" se incluyeron 30 pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico evidenciándose asociación estadísticamente significativa entre el INL elevado (utilizándose $INL > 2$ como punto de corte) y estadios avanzados de la enfermedad (OR: 6, IC: 95%, $p < 0.025$)³.

* **Benítez AL (Perú, 2015)**. En su Tesis "Índice neutrófilo/ linfocito preoperatorio elevado como factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray" fueron incluidos 88 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico no evidenciándose diferencia estadística significativa entre los grupos correspondientes a INL elevado y normal (utilizando $INL > 2$ como punto de corte) (OR: 1.2; IC 95% 0.5-2.7, $p > 0.05$)⁴.

* **Rondán F (Perú, 2016)**. En su Tesis "Factores de riesgo asociados al cáncer gástrico en pacientes atendidos en el consultorio externo del servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el año 2014" se estudiaron 168 pacientes divididos en una relación de 1:1 en grupos caso y control de acuerdo a la confirmación del diagnóstico de cáncer gástrico. La razón hombre mujer fue cercana a 1:1. El grupo etario más frecuente fueron aquellos entre los 50-59 años (39.2%). En cuanto a la procedencia la totalidad de pacientes provenían de Lima. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cáncer gástrico y el sexo masculino, edad mayor a 50 años, antecedente familiar de cáncer gástrico y presencia de infección por *H. pylori*¹⁶.

2.2 Bases teóricas

Epidemiología

El cáncer gástrico es un problema importante de salud pública, siendo el quinto cáncer con mayor incidencia en ambos sexos a nivel mundial, el segundo dentro de las neoplasias de origen gastrointestinal y el segundo con mayor mortalidad ¹⁻⁵. En 2013 a nivel mundial se diagnosticaron 984 000 casos nuevos y se registraron 841 000 muertes ^{2,6}. Si bien las tasas de incidencia y mortalidad muestran tendencia a la disminución en países desarrollados, en países en vías de desarrollo el cáncer gástrico aún se encuentra en el tercer lugar de importancia ^{2,6,7}.

En el Perú es el segundo cáncer con mayor incidencia a nivel nacional según MINSA-DGE, solo se encuentra después del cáncer de próstata en varones y cervix y mama en mujeres. Es el cáncer más frecuente en 3 regiones del Perú, caracterizadas por poseer una alta proporción de pobreza extrema ¹⁰.

Etiología y fisiopatología

El cáncer gástrico es un término general que hace referencia a las neoplasias malignas originadas en el estómago, estas en mayor proporción son de estirpe epitelial siendo el adenocarcinoma el subtipo histológico más frecuente. Se considera que su origen es multifactorial, sin embargo, existen algunos factores que han cobrado mayor importancia en los últimos años:

- Agentes infecciosos
 - o *Helicobacter pylori*: Ha sido identificado por la OMS a través de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) como carcinógeno humano de tipo I para el adenocarcinoma gástrico ³⁹⁻⁴¹. La infección no tratada produce gastritis crónica no atrófica activa, fenómeno inflamatorio que se ha asociado a cáncer gástrico intestinal y difuso ⁴². Los desenlaces de la infección por *H. pylori* son marcadamente variables entre individuos, en la mayoría de los casos ocurre patología no neoplásica; se señalan a los factores genéticos, ambientales y

bacterianos como los probables responsables de esta heterogeneidad clínica ⁴⁰.

Se han descrito múltiples hipótesis que explican el proceso de carcinogénesis. El *H. pylori* sintetiza enzimas para asegurar su supervivencia como por ejemplo la ureasa para contrarrestar el medio ácido del estómago; se ha observado que ésta tiene un alto potencial antigénico que induce la respuesta inmune ⁴³. Produce además catalasa que reduce las especies reactivas de oxígeno consecuencia del estallido respiratorio y permite la proliferación de la bacteria en el ambiente proinflamatorio ⁴⁴. Las toxinas VacA y CagA secretadas por algunas cepas han demostrado tener actividad citotóxica y antigénica respectivamente produciendo daño celular y activando la respuesta inmune innata y adaptativa ⁴⁵; otras acciones del CagA serían la disrupción de la autofagia epitelial y la inducción de la escisión proteolítica de la cadherina-E ⁴⁶. La respuesta del epitelio al estrés oxidativo provocado por la respuesta inmune puede ser dos tipos: apoptosis (muerte celular programada) o hiperproliferación (recambio celular acelerado) ⁴⁷. El *H. pylori* favorece la expresión del FasR en el epitelio gástrico favoreciendo la apoptosis lo que conllevaría al desarrollo de gastritis atrófica y facilitaría la supervivencia bacteriana ⁴⁸. No obstante, algunas células no responden a los estímulos apoptóticos produciendo resistencia e hiperproliferación ⁴⁹. Se ha evidenciado niveles elevados de la proteína anti-apoptótica Bcl-2 en tejidos con displasia gástrica ⁵⁰. Finalmente, el daño celular provocado por las especies reactivas de oxígeno producidas por el aumento en la expresión del iNOS conllevaría al recambio celular acelerado y daño irreparable en el ADN lo cual desencadenaría los cambios displásicos del epitelio gástrico ^{51,52}.

- Virus Epstein Barr: Se encuentra asociado a tumores de la porción proximal y media del estómago ⁵⁴. Entre los mecanismos de patogenicidad se ha evidenciado la supresión epigenética por medio de metilación de promotor. Entre los genes afectados se encuentran el APC (supresor tumoral, regula la señal de la beta-catenina), p73 (supresor tumoral, regula la apoptosis) y TIMP2 (Inhibidor de Metaloproteasas) ⁵⁵. Su rol en la carcinogénesis aún no está completamente esclarecido.

- Ambientales:

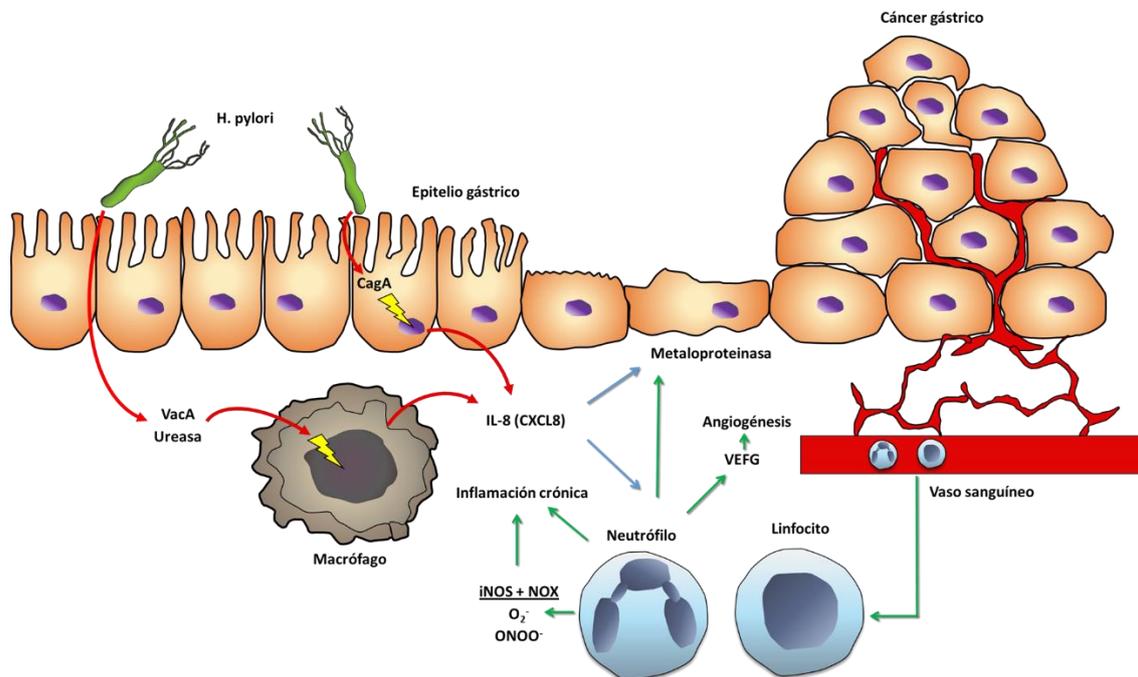
- Nivel socioeconómico: El cáncer gástrico y sus lesiones pre cancerígenas han sido asociadas a marcadores de nivel socioeconómico bajo como bajo ingreso y bajos índices educativos ⁶; probablemente esté en relación a los bajos índices de saneamiento, tasa elevadas de infección por *H. pylori* y difícil acceso a comida fresca y vegetales ¹³.
- Actividad física: Se ha evidenciado una disminución del riesgo de desarrollar cáncer en la población más activa comparándola con la más sedentaria. La evidencia de esta asociación no es concluyente ya que solo se ha visto en estudios observacionales ⁵⁷.
- Obesidad: La obesidad es una enfermedad metabólica con características proinflamatorias mediadas por moléculas sintetizadas por células activadas infiltrando el tejido inflamado. Se ha evidenciado que la respuesta proinflamatoria está implicada en el desarrollo de diferentes tipos de cáncer ⁵⁸. Por otra parte, la infección por *H. pylori* es más frecuente en la población obesa. La prevalencia de cáncer gástrico es mayor en las personas con obesidad ⁵⁹.
- Dieta: Se ha asociado el consumo de alimentos altos en sal con el desarrollo de cáncer gástrico, en estudios experimentales se encontró aumento de la expresión de mediadores proinflamatorios, iNOS y COX-2 ⁶⁰⁻⁶²; asimismo existe una relación sinérgica con el *H. pylori* en cuanto al potencial carcinogénico ⁶³. Por otro lado, el consumo de nitritos se ha vinculado con la formación endógena de nitrosaminas a partir de carnes rojas o carne procesada ⁶⁴ solo en el contexto de infección por *H. pylori*.
- Tabaquismo: Se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer gástrico ⁵⁵. Contiene diversas sustancias carcinógenas como las nitrosaminas e hidrocarburos tricíclicos ⁵⁶. Además tendría un efecto negativo sobre el tratamiento erradicador del *H. pylori* ¹³.
- Alcoholismo: Si bien no es claro su rol en la carcinogénesis el exceso de alcohol (>4 bebidas al día) se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer gástrico ⁵⁷.

- Huésped

- Edad: La tasa de incidencia de cáncer gástrico aumenta progresivamente con la edad ¹³. El daño oxidativo se acumula conforme pasan los años haciendo nuestro ADN más susceptible a alteraciones que puedan desencadenar comportamiento neoplásicos ⁶⁸. La edad promedio al momento del diagnóstico en el Perú es de 61 años ⁶.
- Sexo: Se encontró mayor prevalencia de cáncer gástrico en el sexo masculino. Se sospecha que esto se deba a la acción protectora del estrógeno en las mujeres durante la edad fértil ⁶⁹.
- Respuesta inmune: La infección por *H. pylori* despierta la respuesta inmunitaria a través de la activación de las células epiteliales gástricas, el reclutamiento de neutrófilos y la presencia de células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas) con la finalidad de limitar la colonización del patógeno ⁷⁰. Esto ocurre de manera indirecta con el reclutamiento celular a través de la señalización por citoquinas como la IL-1, 6, TNF-alfa y más importante IL-8, y también de manera directa con la liberación de sustancias antimicrobianas como las especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico ⁷¹. Sin embargo, esta respuesta también conlleva efectos deletéreos en la mucosa gástrica favoreciendo la persistencia de la inflamación, contribuyendo a la carcinogénesis a través de la desregulación de eventos como la apoptosis y la inducción de mutaciones genéticas en el epitelio. Se ha señalado a la IL-8 como mediador importante de la inflamación y quimiotáctico de neutrófilos y células T en el contexto del cáncer gástrico; se ha identificado además que es un potente factor angiogénico al estimular la síntesis del VEGF a nivel endotelial y la transición epitelial-mesenquimal favoreciendo la proliferación y supervivencia de las células tumorales ⁷²⁻⁷⁴. La principal fuente de IL-8 corresponde a la serie mieloide, en especial los neutrófilos ⁷⁵. Se ha observado que la expresión de CagE por algunas cepas de *H. pylori* favorecerían la síntesis de IL-8 ⁷⁶. El reclutamiento neutrofílico conlleva a la diapédesis intercelular a través del CD18 y el ICAM-1 y a su activación en el sitio de la infección, aumentando la expresión del iNOS y NADPH oxidasa (NOX) contribuyendo así a la liberación de radicales libres ⁷⁷. En cuanto a la inmunidad adaptativa se ha observado que en el contexto de

la infección por *H. pylori* esta predispuesta hacia la inmunidad de tipo Th1 que promueve la respuesta inmune celular a través del TNF-alfa y el IFN-gamma, estimulando la síntesis de IL-8 e incentivando la persistencia del estado proinflamatorio ⁷⁸. Asimismo, la infección por *H. pylori* estimula la inmunidad de tipo Th17 conocida por conducir una reacción inflamatoria dependiente de IL-17 que a su vez induce la síntesis de IL-8 ⁷⁹. Si bien se ha relacionado a eliminación bacteriana, también se han encontrado altas concentraciones de IL-17 en tejido tumoral gástrico con tendencia al aumento en estadios más avanzados se sospecha que tenga un rol patogénico estimulando células inflamatorias como los neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, induciendo la angiogénesis y activando vías de señalización celular ⁸¹⁻⁸².

Gráfico 1. Papel de la respuesta inmune en la progresión del cáncer gástrico.



Adaptado de: Gobert AP, Wilson KT. Human and Helicobacter pylori Interactions Determine the Outcome of Gastric Diseases. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;400:27-52.

- Genética: El comportamiento displásico del cáncer gástrico tiene su origen en las mutaciones genéticas producidas por el ambiente

proinflamatorio. No obstante, en algunas ocasiones existen pacientes con mutaciones preexistentes a veces silentes pero que tarde o temprano se manifiestan originando o favoreciendo el desarrollo de la neoplasia gástrica. La mayoría de estos genes se presentan como mutaciones de novo sin embargo cerca del 10% de los casos se presentan dentro un mismo grupo familiar ⁵.

A diferencia del cáncer de colon no existe una secuencia de mutaciones definidas en el cáncer gástrico, pero si se han identificado algunos eventos genéticos clave. Aquí se detallan algunos de estos:

- Metilación del CDH1: La metilación de los promotores de la expresión del gen CDH1 conlleva a la disminución de la síntesis de cadherina E, lo cual crea una disrupción en la arquitectura epitelial y promueve el crecimiento desordenado. En algunos estudios se han encontrado evidencia que la infección por H. pylori y el envejecimiento normal estarían involucrados en la metilación aberrante ^{109,110}.
- P27: Es el gen que codifica el inhibidor 1B de quinasa dependiente de ciclina (CDKN1B). Se encarga de regular la transición de la fase G1/S del ciclo celular a través de la inhibición de la ciclina D. La degradación de acelerada del p27 produciría un aumento en la concentración de ciclina D favoreciendo la síntesis de ciclina E y permitiendo la continuación del ciclo celular ¹¹¹.
- Ciclina E: La sobreexpresión de la ciclina E es un evento frecuente en los carcinomas gástricos. La ciclina E se encarga de la degradación de la proteína p27 asimismo de la liberación del factor de transcripción nuclear E2F que a su vez promueve la síntesis de ciclina A que se encarga dependiendo de su localización de la permanencia en la fase S o la transición de la fase G2/M. Es un indicador de transformación maligna y agresividad tumoral ¹¹¹.
- CDH1: Se ha identificado a la mutación de la secuencia genética del CHD1 (gen de la cadherina E) como responsable del cáncer gástrico hereditario difuso. En estos pacientes se recomienda la gastrectomía profiláctica en familiares mayores de 20 años que

tengas la mutación debido a la alta probabilidad existente de desarrollar cáncer gástrico ¹¹².

- TP53: Es un importante regulador del ciclo tumoral. Es la alteración genética más frecuente en los tumores invasivos (más del 60%). Se encarga de definir el destino de la célula dañada ya sea reparación o apoptosis ¹¹³.
- APC: El APC es un gen supresor tumoral pierde su función al ser mutado. Normalmente se encarga de evitar la liberación de la molécula de señalización β -catenina, al ser liberada favorece la expresión de ciertas proteínas a nivel nuclear que inducen al crecimiento y división. Se requiere que ambos alelos pierdan su función (perdida de la heterocigosidad) para que se produzca la activación de la cascada. Su mutación se ha visto asociada a la displasia inducida por *H. pylori* ¹¹⁴.
- KRAS: Se ha observado que el oncogén KRAS se encuentra activado en las fases de metaplasia intestinal, displasia y cáncer gástrico invasivo. Este se encargaría de enviar señales para el crecimiento y división celular ¹¹⁵.

Características anatomopatológicas

En 1965 Lauren et al. describieron dos tipos histológicos de adenocarcinoma gástrico: el intestinal (bien diferenciado) y el difuso (indiferenciado o pobremente diferenciado) ¹⁰¹. El de tipo intestinal asemeja las estructuras glandulares del intestino delgado mientras que el de tipo difuso se caracteriza por células sin formaciones glandulares, con tendencia a la infiltración a planos profundos, pobremente diferenciadas, con presencia de células en anillo de sello ¹⁰².

La diferencia morfológica se atribuye a la presencia o ausencia de moléculas de adhesión intercelular respectivamente, específicamente la cadherina E ¹⁰³.

El aumento de la síntesis de mucina en el tipo difuso conduce al desplazamiento del núcleo hacia la periferia, produciendo el hallazgo histopatológico de células en anillo de sello que se ha correlacionado independientemente con pronóstico desfavorable. Sin embargo, en algunas series se ha evidenciado que no tiene relación alguna con el pronóstico ¹⁰⁴.

Mientras que el de tipo intestinal se origina usualmente a nivel del antro gástrico y se relaciona con los eventos descritos por Correa et al. en su cascada histopatológica cuya duración se calcula es aproximadamente 40 años, el tipo difuso tiene origen usualmente a nivel cardial, sus bases fisiopatológicas son más sombrías y generalmente su progresión es más agresiva.

En 1975 Correa et al. postuló un modelo epidemiológico para cáncer gástrico de tipo intestinal en el cual se describían las diferentes fases por las que atravesaba el epitelio gástrico para finalmente convertirse en una neoplasia gástrica ¹⁰⁷. Dicho modelo fue propuesto antes del descubrimiento del H. pylori como factor de riesgo para cáncer gástrico sin embargo este suceso lo consolidó y fortaleció ya que se acopló perfectamente a la cascada propuesta ¹⁰⁵.

El epitelio gástrico al encontrarse expuesto a noxas como el H. pylori, alimentos con alto contenido en sal y microambientes proinflamatorios, desarrolla inicialmente gastritis crónica no atrófica. Conforme la inflamación y las noxas persisten y se cronifican, algunas áreas del epitelio lesionado dejan de producir ácido gástrico debido a la muerte de las células parietales conduciendo a la gastritis atrófica y a su vez disminuyendo el nivel de ácido en el estómago y creando un ambiente propicio para el H. pylori. A continuación, debido al daño ininterrumpido sobre las células del epitelio gástrico, estas intentan adaptarse produciendo cambios en su fenotipo produciéndose así la metaplasia intestinal. Finalmente, las mutaciones causadas por la respuesta inflamatoria desmedida a través de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y las noxas ya mencionadas conducen a cambios genéticos irreversibles que desencadenan los cambios displásicos que progresan a la neoplasia ¹⁰⁶.

La progresión en la anaplasia en el cáncer gástrico de tipo intestinal conllevará inexorablemente a la adquisición de características del tipo difuso debido al acumulo progresivo de mutaciones, produciendo la pérdida de las uniones intercelulares favoreciendo la extensión y metástasis.

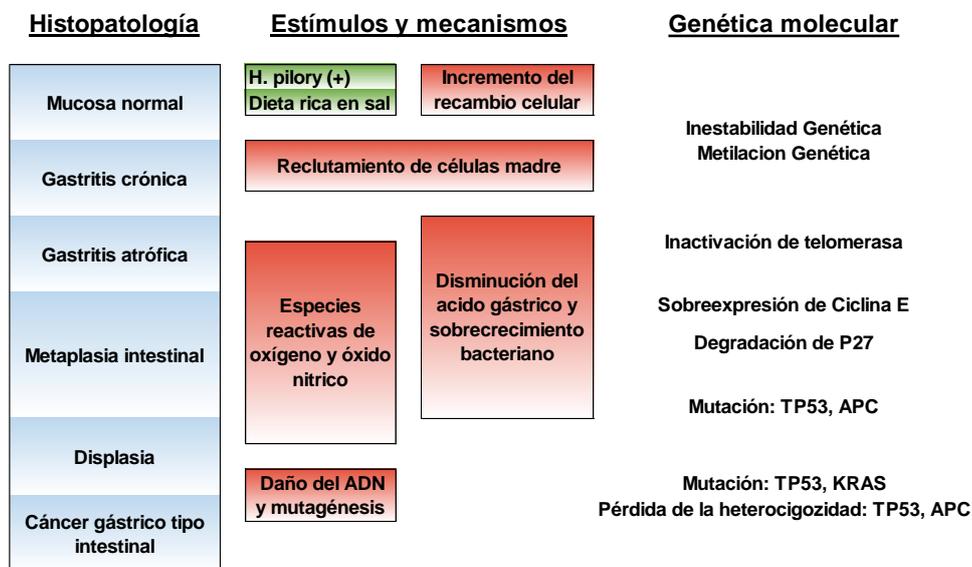
El adenocarcinoma gástrico se define como aquella neoplasia primaria del epitelio gástrico que se origina en cualquiera de sus localizaciones: cardias, fondo, cuerpo, antro y píloro.

Sin embargo, las neoplasias cardiales tienen una progresión distinta de aquellas neoplasias no cardiales. Se piensa que esto se debe a la proximidad del cardias a la unión esófago-gástrica.

La unión esófago-gástrica (UEG) se define como la zona de transición entre los epitelios escamoso y cilíndrico del esófago y el estómago respectivamente. Se puede visualizar en la línea Z que se encuentra a la altura de la *incisura angularis* gástrica. Los tumores de la UEG son considerados una patología diferente del adenocarcinoma gástrica ya que tienen un manejo y un pronóstico distinto ¹⁰⁸.

Según la 8va edición del manual de estadiaje de cáncer de la AJCC se considera neoplasia de la UEG a toda aquella neoplasia que comprometa la UEG y contenga su epicentro dentro de los 2 cm distales a la UEG y se hará el estadiaje de acuerdo al modelo propuesto para cáncer de esófago. Toda neoplasia que no comprometa directamente la UEG o tenga su epicentro por debajo de los 2 cm se considerará una neoplasia gástrica ⁹³.

Gráfico 2. Cascada histopatológica de Correa del cáncer gástrico de tipo intestinal, estímulos (verde), mecanismos (rojo) y eventos genéticos clave (derecha).



Adaptado de: Moss SF. The Clinical Evidence Linking Helicobacter pylori to Gastric Cancer. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar; 3(2): 183–191. Published online 2016 Dec 27. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.001.

Respuesta inflamatoria y estado nutricional, su relación con el estadiaje y pronóstico del adenocarcinoma gástrico

El desarrollo y progresión del cáncer depende estrechamente de su relación con la respuesta inflamatoria del huésped. Existe evidencia que demuestra que la respuesta inflamatoria sistémica es un predictor de desenlace independiente del estadio tumoral ⁸³.

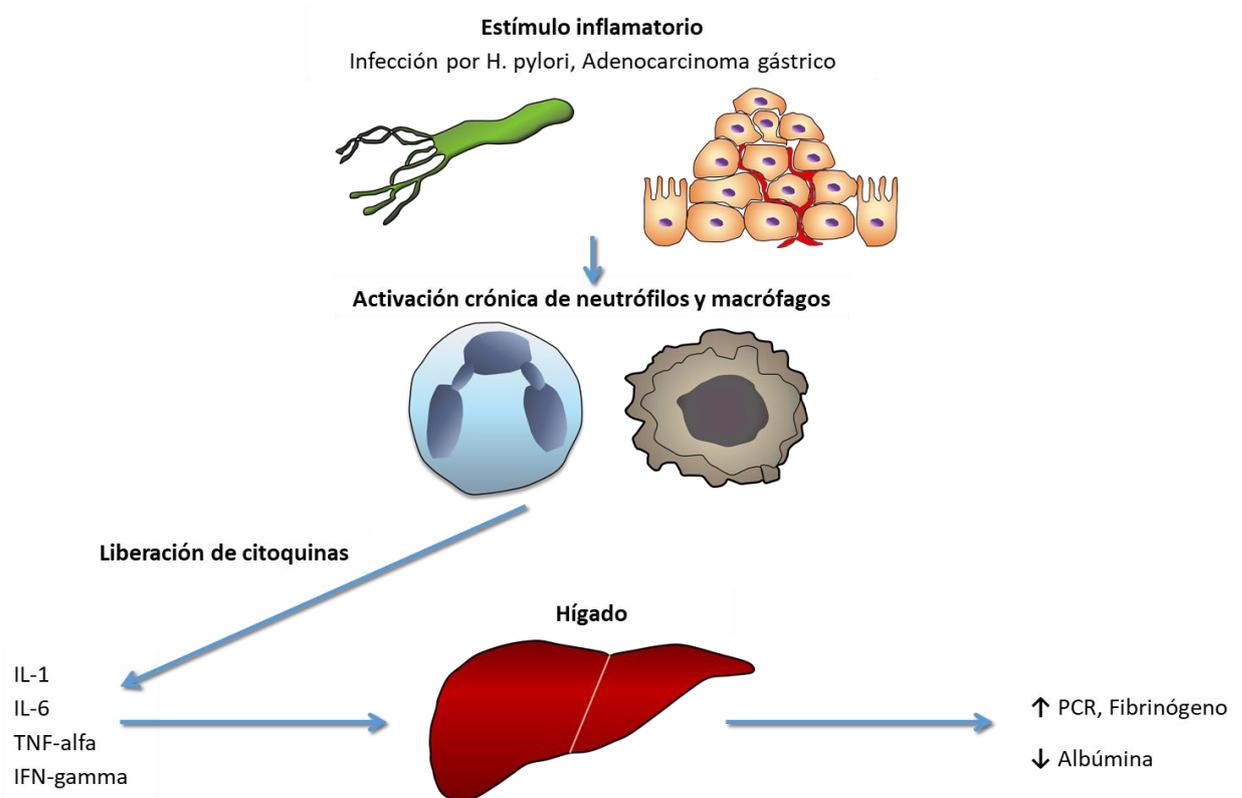
La inmunidad tiene un rol dual en la carcinogénesis; no solo destruye células con potencial cancerígeno, sino también promueve la selección células que están en condiciones de resistir al sistema inmune estableciendo condiciones favorables en el microambiente tumoral. La inflamación crónica mediada principalmente por una activación prolongada de neutrófilos favorece la carcinogénesis a través de la genotoxicidad, inhibición de las células T, angiogénesis e invasión ⁸⁴. De manera contraria la población linfocítica posee una función antitumoral al reconocer las células tumorales y activar la actividad citolítica tumoral a través de las células NK y TCD8 (+) ⁸⁵.

La evidencia indica que el índice neutrófilo-linfocito (INL) es un factor independiente de sobrevida y sobrevida libre de enfermedad en múltiples estudios en el análisis de regresión logística ³¹. Asimismo se ha correlacionado con el estadio TNM avanzado ⁸⁶. El INL no es solo un indicador del estado TNM o un factor de mal pronóstico, refleja el estado inflamatorio del huésped y determina un microambiente pro o antitumoral ³⁰. El impacto del INL en el tratamiento y seguimiento aún es un campo no explorado. En algunos estudios se sugiere iniciar tratamiento con quimioterapia e inmunoterapia más agresiva en la población con INL elevado ⁸⁷. El punto de corte para determinar INL elevado aun es motivo de debate. Szor et al. a través del uso de curvas ROC fueron capaces de determinar el valor 2.44 como punto de corte en pacientes con cáncer gástrico en población latinoamericana ³⁰. En estudios recientes se ha utilizado el INL como parte de un score pronóstico. Asimismo, existen otros scores pronósticos en los cuales se han incluido otros marcadores inflamatorios como el PCR y la albúmina ⁸⁸.

La albúmina es la proteína sérica más abundante, responsable de mantener la presión oncótica y ser el reflejo del estado nutricional del paciente. Su producción a nivel hepático puede verse afectada por un periodo prolongado de inflamación, se ha identificado a las citoquinas TNF-alfa, IL-1 e IL-6 como probables

responsables de este fenómeno, las mismas que son responsables de producir los fenómenos inflamatorios durante la génesis y el desarrollo del cáncer gástrico ⁸⁹. Se ha considerado a la albúmina como un parámetro para determinar el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico ³⁴.

Gráfico 3. Influencia de los estímulos inflamatorios en la disminución de la síntesis de albúmina.



Adaptado de: Jensen GL, Hsiao PY, Wheeler D. Adult nutrition assessment tutorial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. mayo de 2012;36(3):267–74.

Diagnóstico y estadiaje del cáncer gástrico

El diagnóstico del cáncer gástrico se alcanza realizando correlación clínica entre los hallazgos clínicos, imagenológicos y patológicos ⁹⁰. El *gold standart* para el diagnóstico se considera la biopsia por endoscopia mientras que para estadiaje aún no se encuentra definido sin embargo el examen de elección para el inicio la tomografía helicoidal multicorte con contraste ^{91,92}.

Luego de realizar el diagnóstico de cáncer gástrico es un paso indispensable para el manejo médico el estadiaje de la enfermedad. Estadiar el grado de extensión del cáncer gástrico nos permite individualizar cada paciente de acuerdo a su pronóstico y decidir cuál será el paso más adecuado a seguir en el tratamiento. La AJCC propone 3 tipos de estadiaje: clínico, patológico y postneoadyuvante. Estas fueron propuestas en 2017 con el fin de clasificar de manera más precisa a los pacientes de acuerdo al escenario en el que se encuentren ⁹³.

El estadiaje clínico se basa en la evidencia de extensión de enfermedad presente antes de que se instituya alguna terapia e incluye: examen físico, exámenes de laboratorio, radiodiagnóstico, endoscopia, ultrasonografía endoscópica, biopsia de aspiración por aguja fina y biopsia gástrica por endoscopia, asimismo laparoscopia diagnóstica con lavado peritoneal. El estadiaje patológico se realiza una vez analizado el espécimen obtenido en el procedimiento quirúrgico ⁹³.

De acuerdo a la combinación de criterios tumoral (cT), ganglionar (cN) y de metástasis (cM) se clasifica al paciente dentro de un estadio clínico específico (Anexo 02). Se ha propuesto en diversos estudios la división de los estadios I y II como estadios localizados y III y IV como estadios avanzados ^{30,37}.

Si bien el tamaño tumoral, el grado de invasión, el compromiso ganglionar y la presencia de metástasis han sido utilizados para el estadiaje tumoral y pronostican el desarrollo y agresividad de la neoplasia, existe mucha variabilidad en la supervivencia de los pacientes que se encuentran en un mismo estadio, lo cual sugiere la existencia de factores adicionales que influyen el comportamiento tumoral.

El manejo de estos pacientes depende principalmente del estadio tumoral, sin embargo, se han descrito diversos factores clínico-patológicos útiles para la subestratificación y el pronóstico. La utilidad de estos para definir los estadios tumorales tempranos de los avanzados queda aún en controversia.

2.3 Definiciones conceptuales

- Factores clínico-patológicos: Se define como aquellos factores identificables a través de la anamnesis, examen físico, exámenes de laboratorio y análisis anatomopatológico que ayudan a predecir el estadio tumoral.
- Índice neutrófilo-linfocito (INL): Se define como el resultado del cociente del número de neutrófilos entre linfocitos encontrados en hemograma tomado preoperatoriamente. Se considera INL elevado a todo valor mayor igual a 2.44.
- Albúmina sérica: Se define como el valor sérico de la albumina en análisis cuantitativos de sangre. Refleja el estado nutricional del paciente. Se considera el valor 3.5 como punto de corte entre valores bajos y adecuados.
- Grado histopatológico: Se define como el grado de anaplasia celular (reversión de la diferenciación). Se basa en la semejanza del tumor con el tejido de origen. Para el estudio se considera las categorías bien diferenciado y pobremente diferenciado.
- Estadíaje clínico (cTNM): Se define como el grado de extensión neoplásica encontrado a través de alguno de los siguientes métodos diagnósticos: examen físico, exámenes de laboratorio, radiodiagnóstico, endoscopia, ultrasonografía endoscópica, biopsia de aspiración por aguja fina y biopsia gástrica por endoscopia, asimismo laparoscopia diagnóstica con lavado peritoneal. Es útil para determinar la conducta terapéutica a seguir. De acuerdo a la combinación de criterios tumoral (cT), ganglionar (cN) y de metástasis (cM) se clasifica al paciente dentro de un estadio clínico específico. Se considera estadio localizado al I y II y estadio avanzado al III y IV. En el estudio se considera equivalente de estadio tumoral.
- Criterio tumoral (cT): Se define como el grado de extensión del tumor primario según métodos de estadíaje clínico. Según la AJCC el tumor puede encontrarse en la submucosa y/o muscularis mucosae (cT1), muscular propia (cT2), tejido

conectivo subseroso (cT3) o serosa (cT4). En el estudio se considera cT1/2 como grado de extensión localizado y cT3/4.

- Criterio ganglionar (cN): Se define como el grado de extensión ganglionar según métodos de estadiaje clínico. Según la AJCC se clasifica en compromiso ganglionar ausente (cN0), 1-2 ganglios positivos (cN1), 2-6 ganglios positivos (cN2) y >7 ganglios positivos (cN3). En el estudio se considera compromiso ganglionar ausente y compromiso ganglionar presente.
- Criterio de metástasis (cM): Se define como el grado de extensión en órganos a distancia según métodos de estadiaje clínico. Según la AJCC se clasifica en metástasis a distancia ausente (cM0) y metástasis a distancia presente (cM1).

CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis general

- Hipótesis nula: No existe asociación significativa entre los factores clínico-patológicos y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico en el Servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 - 2018.

- Hipótesis alterna: Existe asociación significativa entre los factores clínico-patológicos y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico en el Servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 - 2018.

3.2 Hipótesis específicas

1. Hipótesis nula: No existe asociación significativa entre el INL elevado y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico en el Servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 – 2018.

Hipótesis alterna: Existe asociación significativa entre el INL elevado y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico en el Servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 – 2018.

2. Hipótesis nula: No existe asociación significativa entre la albúmina sérica baja y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico en el Servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 – 2018.

Hipótesis alterna: Existe asociación significativa entre la albúmina sérica baja y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico en el

Servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 – 2018.

3. Hipótesis nula: No existe asociación significativa entre el grado histopatológico y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico en el Servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 – 2018.

Hipótesis alterna: Existe asociación significativa entre el grado histopatológico y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico en el Servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 – 2018.

3.3 Variables principales de investigación

- Variables independientes
 - o Índice Neutrófilo-Linfocito
 - o Nivel de albumina sérica
 - o Grado histopatológico

- Variables dependientes
 - o Estadío clínico

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño de estudio

➤ Tipo de estudio

El presente estudio es tipo observacional, retrospectivo, analítico.

➤ Diseño de estudio

El presente estudio se ha desarrollado en el contexto del IV curso – taller de titulación por tesis según enfoque y metodología publicada ⁹⁹; es de tipo no experimental, debido a que no se realizó intervención alguna en los sujetos de estudio; analítico, ya que se realizaron asociaciones entre las características clínico-patológicas (INL, albumina sérica y grado histopatológico) y el estadio clínico tumoral según el TNM para cáncer gástrico de la AJCC 2018 (Anexo 04); retrospectivo, ya que los casos fueron revisados de historias clínicas.

4.2 Población y muestra del estudio

- Población de Estudio: Pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía de Estómago del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de julio del 2017 a julio del 2018.

- Criterios de inclusión y de exclusión

➤ Inclusión

- Pacientes que hayan sido hospitalizados en el Servicio de Cirugía de Estómago del HNERM
- Pacientes con confirmación anatomo-patológica de la enfermedad por estudio de pieza postquirúrgica o biopsia por endoscopia gástrica o de órgano con metástasis a distancia
- Pacientes que posean resultado de hemograma completo pre quirúrgico

➤ Exclusión

- Pacientes que hayan sido sometidos a cirugía de emergencia debido a complicaciones de enfermedad neoplásica
 - Pacientes con diagnóstico de tumor de unión esófago-gástrica (UEG)
 - Pacientes que no posean lectura de hemograma prequirúrgica
 - Pacientes con comorbilidades que podrían modificar potencialmente el resultado del hemograma
 - Pacientes con valores atípicos de INL o albúmina
- Muestra: Se realizó muestreo por conveniencia considerando así el total de pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de estómago del HNERM de julio del 2017 a julio del 2018.
- Para determinar el tamaño de muestral se eligió el principal factor de riesgo (INL) considerando la prevalencia esperada en la población en 0.3 según el estudio de Szor et al 7. Se consideró tamaño poblacional en 134 pacientes, el nivel de confianza de 95% y error de 0.05. Se obtuvo un tamaño de muestra final de 95 pacientes.
- Unidad de análisis: La unidad de análisis de la investigación serán los pacientes que fueron hospitalizados en el servicio de cirugía de estómago del HNERM con el diagnóstico anatómo-patológico de adenocarcinoma gástrico.

4.3 Operacionalización de variables (Anexo 02)

Variables independientes

- Índice Neutrófilo-Linfocito
- Nivel de albumina sérica
- Grado histopatológico

Variables dependientes

- Estadío clínico
- Criterio tumoral clínico
- Criterio ganglionar clínico

- Criterio metástasis clínico

Características sociodemográficas

- Sexo
- Edad
- Lugar de procedencia

4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

El instrumento utilizado fue la ficha de recolección de datos del presente estudio donde se recogió la información de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Estomago del HNERM (Anexo 03) y se consignan los datos que fueron requeridos para el análisis estadístico.

Para la obtención de dicha información se revisó el archivo de historias clínicas del HNERM previa autorización de la oficina de investigación y docencia y jefatura de departamento de cirugía del HNERM.

Adicionalmente se utilizó el registro de resultados de patología clínica (laboratorio) del HNERM (Resulab) y el registro de resultados de anatomía patológica del HNERM.

4.5 Procesamiento y plan de análisis de datos

Se recogieron los datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, asimismo, posterior a esto se realizó el análisis de los datos con el programa estadístico STATA versión 12.

Estadística descriptiva: Las variables cuantitativas se presentaron en medidas de tendencia central (media o mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) previa evaluación de la distribución de los valores. Para las variables cualitativas se utilizaron medidas de distribución de frecuencia. Se utilizaron gráficos circulares y barras para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas histogramas y gráficos de cajas y bigotes. Se empleó el método de Tukey para determinar los valores atípicos.

Estadística inferencial: Se trabajó con un 95% de confianza con un nivel de significancia estadística $p < 0,05$. Las variables categóricas se analizaron con los estadísticos test de χ^2 , test Fisher. Las variables numéricas se analizaron con t de Student (datos de distribución paramétrica). Se obtuvieron los valores de OR a partir de las frecuencias absolutas de las variables de estadio clínico e INL, albúmina sérica y grado histopatológico.

4.6 Aspectos éticos

- Para la realización de la investigación se solicitará la autorización de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Además de contar con el permiso del jefe del Departamento y del jefe del Servicio de Cirugía de Estómago de la misma institución.
- El estudio obtendrá los datos de las historias clínicas por lo que no fue necesario el consentimiento informado de los pacientes. Se garantizó la confidencialidad, veracidad e integridad de la información. Al ser un estudio no experimental no se realizará ningún tipo de intervención o se requerirá algún tipo de muestra biológica.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Resultados

En este capítulo se señalan los resultados cuantitativos y/o cualitativos, descriptiva y analíticamente, según los objetivos propuestos. Se registraron un total de 134 pacientes hospitalizados en el Servicio de Cirugía de Estomago del HNERM con diagnóstico de cáncer gástrico durante los años 2017-2018. Se incluyeron en el análisis preliminar los datos de 98 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del trabajo. Se identificaron 2 pacientes con datos atípicos (outliers) motivo por el que se les excluyó. Finalmente se analizaron los datos de 96 pacientes (Gráfico 4).

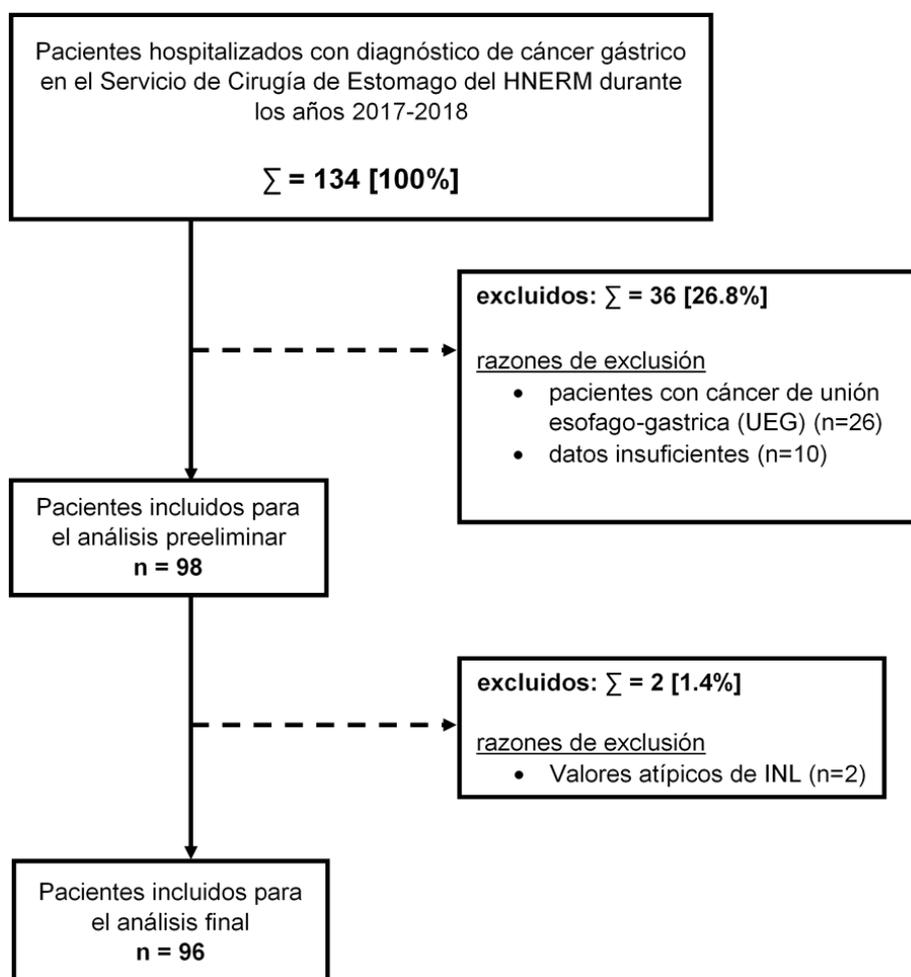


Gráfico 4. Flujograma de selección de la muestra.

Fuente: Elaboración propia.

La edad promedio fue de 63.5 años \pm 12.8, el 68.7% de los pacientes se encontraban entre los 45 y 75 años como se observa en el Gráfico 5. Se determinó que la edad seguía una distribución normal.

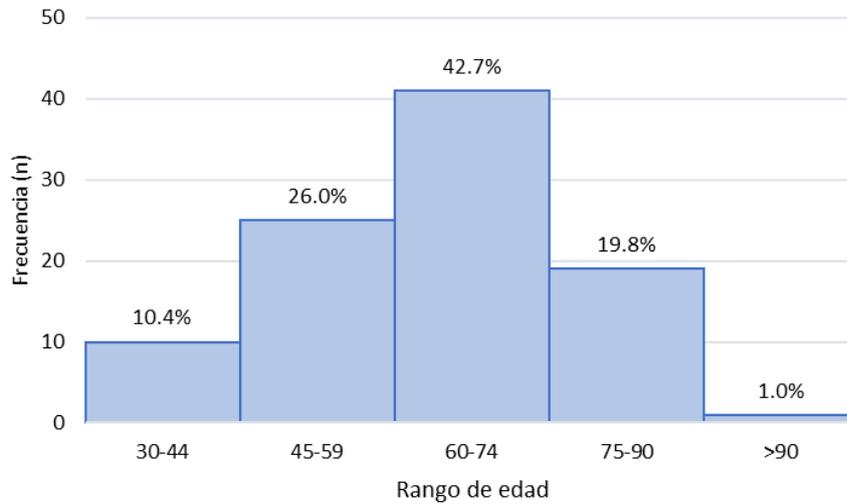


Gráfico 5. Histograma de frecuencias de acuerdo a grupo etario.

Fuente: Elaboración propia.

En el Gráfico 6 se muestra la distribución de los pacientes según sexo, donde el sexo más frecuente es el femenino, representado un 52% de la muestra total.

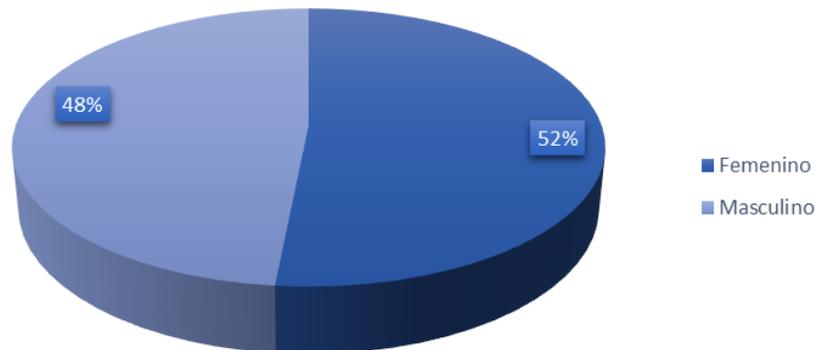


Gráfico 6. Distribución de los pacientes según sexo.

Fuente: Elaboración propia.

En el Gráfico 7 se muestra la distribución de pacientes según lugar de procedencia, donde se evidencia que la mayoría de pacientes vivían en la costa, representando el 80.2% de la muestra.

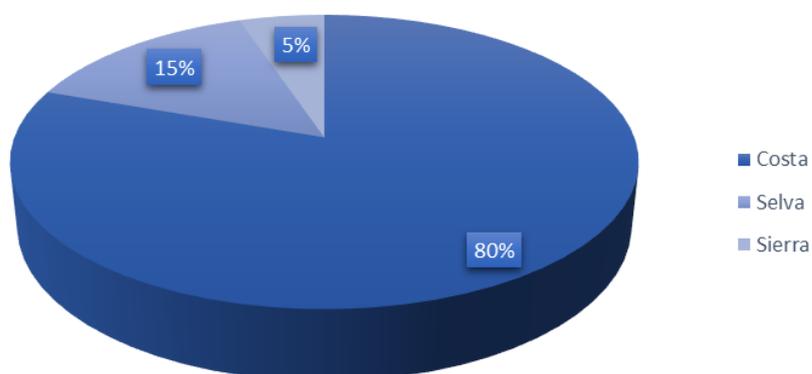


Gráfico 7. Distribución de los pacientes según lugar de procedencia.

Fuente: Elaboración propia.

En la Tabla 1 se muestra la asociación entre las variables sociodemográficas de acuerdo al estadio clínico, no se encontró significancia estadística en ninguna de estas.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con cáncer gástrico.

	(n=96)	%
Edad (años)		
Media (\pm SD)	63.5	(\pm 12.8)
Sexo		
Masculino	46	(48%)
Femenino	50	(52%)
Lugar de procedencia		
Costa	77	(80.2%)
Sierra	4	(4.1%)
Selva	15	(15.6%)

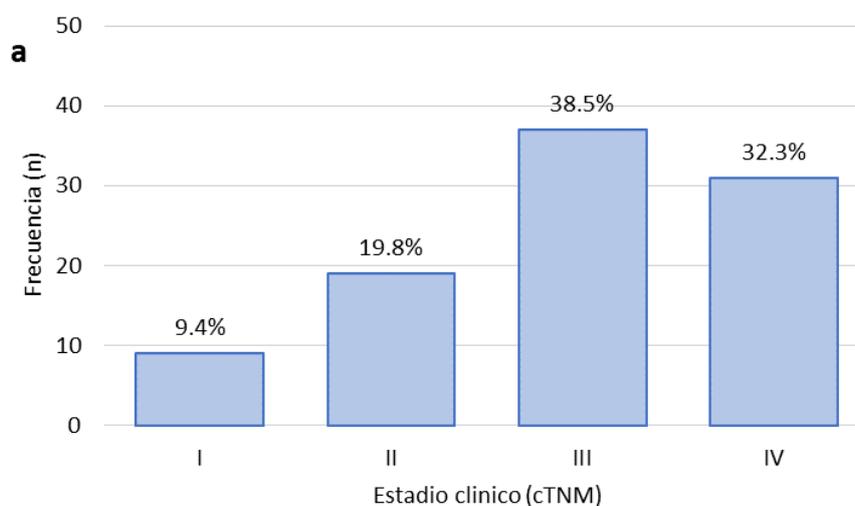
Fuente: Elaboración propia.

Con respecto al estadio clínico 70.8% tuvieron un estadio avanzado (cTNM III-IV), en cuanto al criterio tumoral se evidenció que la mayoría de pacientes se diagnosticaron con criterio tumoral avanzado en 85.4%, asimismo la situación fue similar en cuanto al criterio ganglionar, obteniendo ganglios positivos en el 57.2%; en cuanto al criterio de metástasis fue positivo en el 29.1% de pacientes como se puede observar en la Tabla 2 y Gráfico 8.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según criterio tumoral, criterio ganglionar, criterio de metástasis y estadio clínico.

	(n=96)	%
cT		
T1/2	14	14.5%
T3/4	82	85.4%
cN		
N negativo	41	42.7%
N positivo	55	57.2%
cM		
M negativo	67	69.8%
M positivo	29	30.2%
cTNM		
I-II	28	29.1%
III-IV	68	70.8%

Fuente: Elaboración propia.



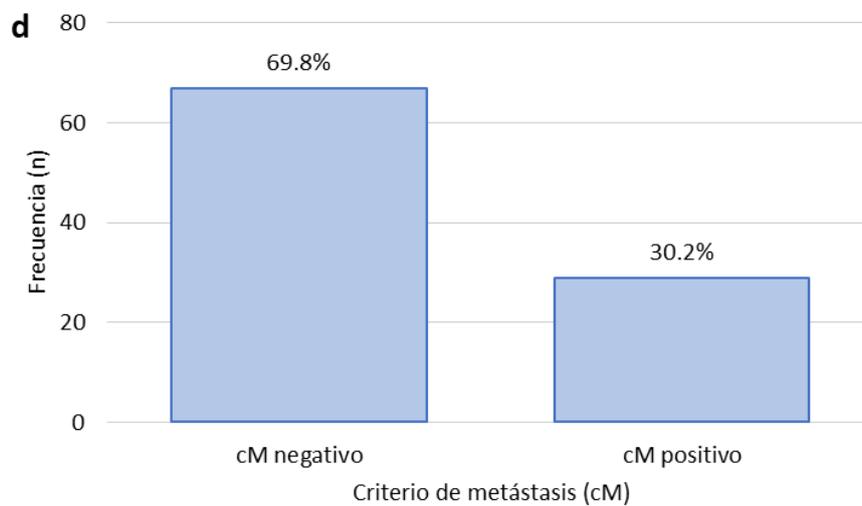
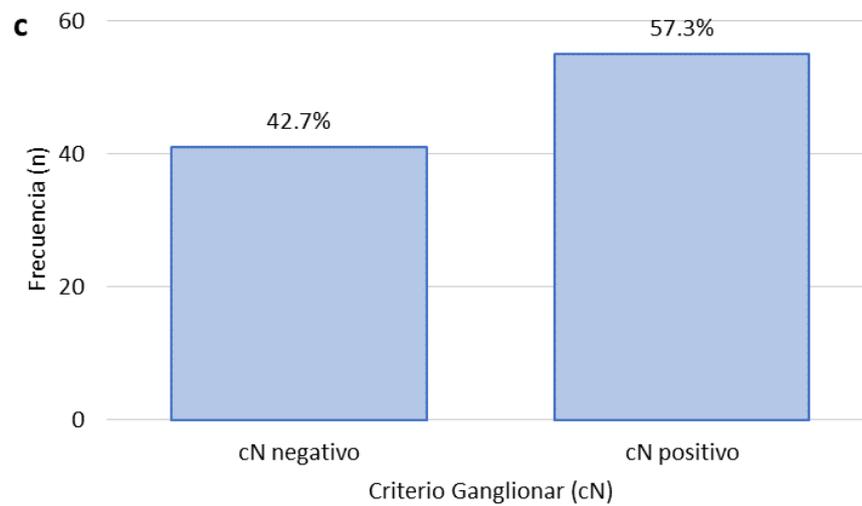
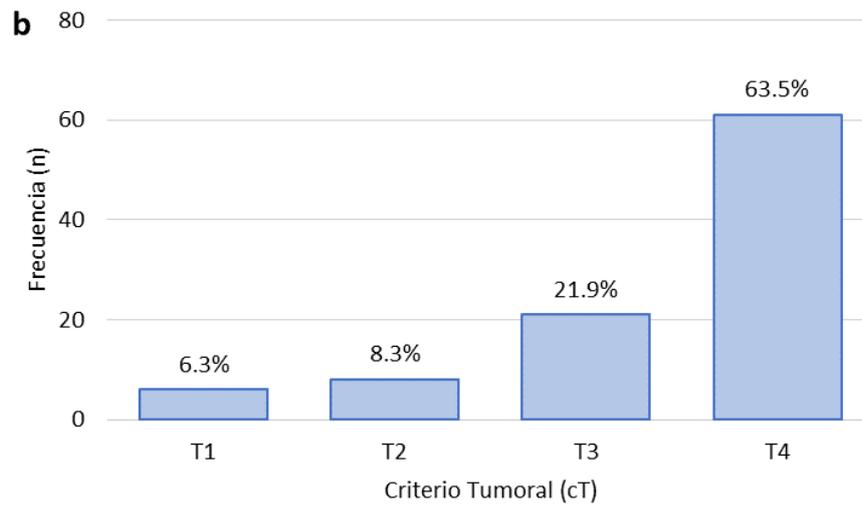


Gráfico 8. Distribución de los pacientes según a) estadio clínico, b) criterio tumoral, c) criterio ganglionar y d) criterio de metástasis.

Fuente: Elaboración propia.

En el análisis del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) la media fue 2.94 ± 1.7 y la mediana 2.44 (RIC 1.68-3.84) asimismo se observó que presentaba una distribución no paramétrica como se puede observar en el Gráfico 9 confirmada por test de Shapiro-Wilk ($p < 0.001$).

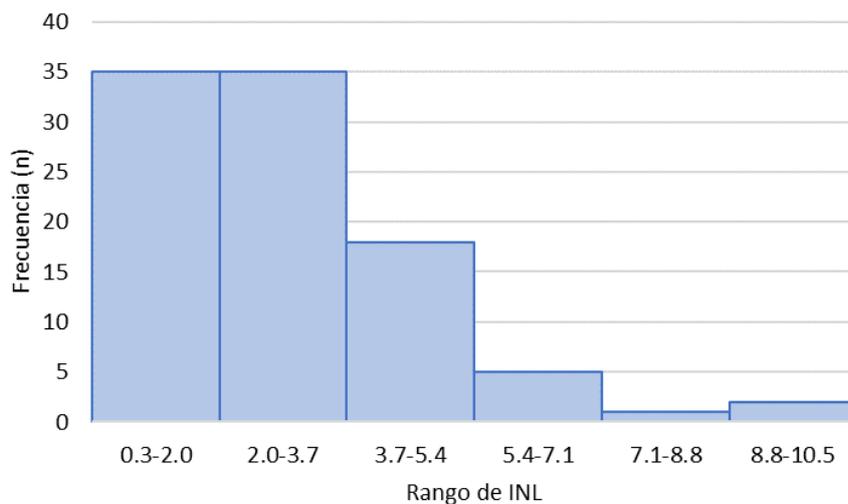


Gráfico 9. Histograma de frecuencias de los valores del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL).

Fuente: Elaboración propia.

En el Gráfico 10 se puede observar la distribución de los valores de INL según el estadio clínico (cTNM), en los estadios localizados (cTNM I-II) la media fue 2.13 ± 0.9 , la mediana 1.97 (RIC 1.45-2.63), mientras que en los estadios avanzados (cTNM III-IV) la media fue 3.28 ± 1.8 , la mediana 2.73 (RIC 1.79-4.35). Al comparar ambas medias con el estadístico t-student se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.003$).

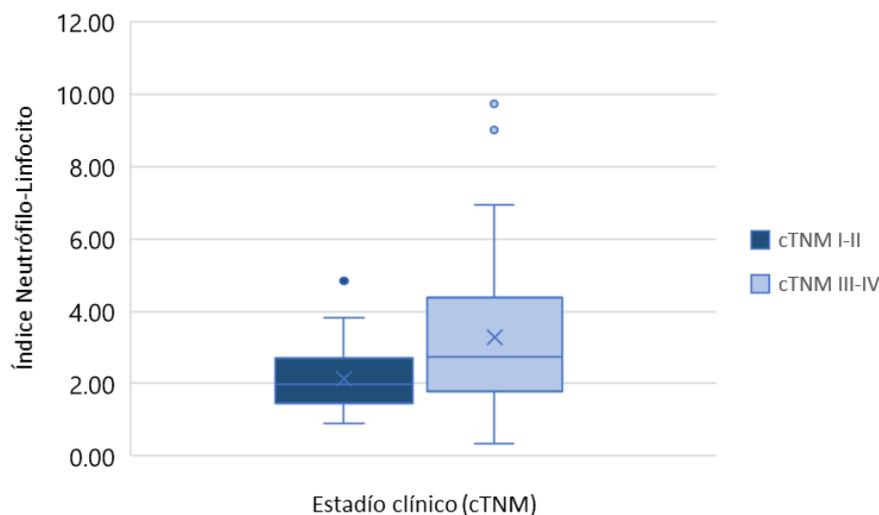


Gráfico 10. Distribución de valores de Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) según estadio clínico.

Fuente: Elaboración propia.

En el análisis de la albúmina sérica, de los 96 pacientes incluidos solo se contó con 79 observaciones, la media fue 3.64 g/dl \pm 0.6 y la mediana 3.7 (RIC 3.2-4.0) asimismo se observó que presentaba una distribución paramétrica como se puede observar en el Gráfico 11 confirmada por test de Shapiro-Wilk ($p= 0.08$).

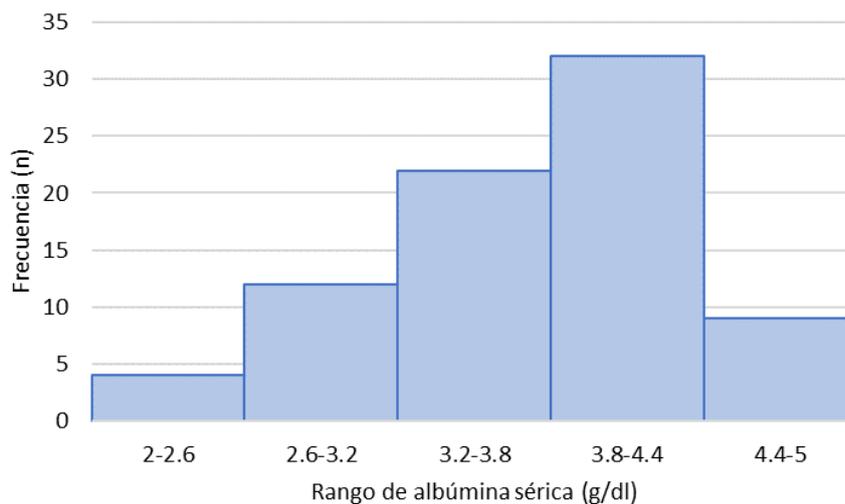


Gráfico 11. Histograma de frecuencias de los valores de albúmina sérica (g/dl).

Fuente: Elaboración propia.

En el Grafico 12 se puede observar la distribución de los valores de albúmina sérica según el estadio clínico (cTNM), en los estadios localizados (cTNM I-II) la media

fue 4.02 g/dl \pm 0.45, la mediana 4.0 g/dl (RIC 3.82-4.42), mientras que en los estadios avanzados (cTNM III-IV) la media fue 3.51 g/dl \pm 0.6, la mediana 3.6 g/dl (RIC 3.00-4.00). Al comparar ambas medias con el estadístico t-student se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

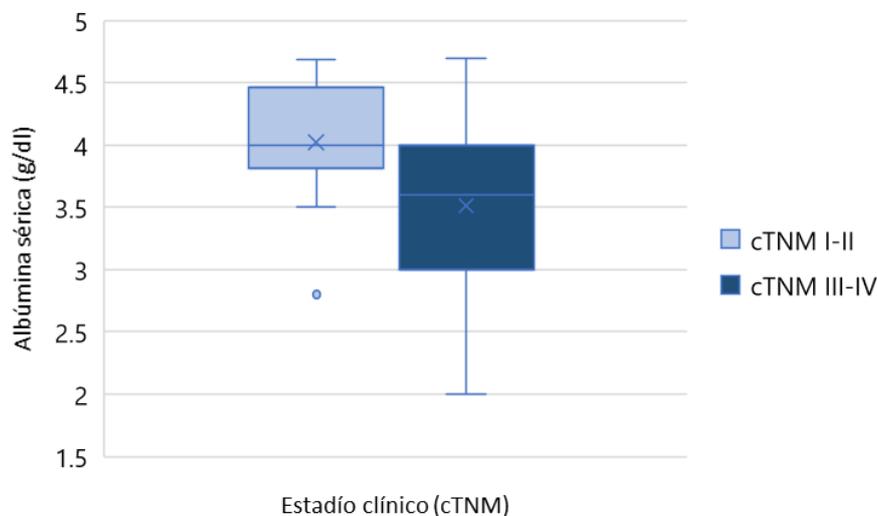


Gráfico 12. Distribución de valores de albúmina sérica (g/dl) según estadio clínico.
Fuente: Elaboración propia.

En la Tabla 3 se describe el nivel de INL según el estadio clínico en pacientes con cáncer gástrico. En el estadio clínico (cTNM) se evidencia una mayor proporción de pacientes con estadios avanzados con INL elevado (0.94:1) que en aquellos con INL normal (0.20:1) ($p < 0.001$).

Tabla 3. Análisis bivariado del nivel de INL según el estadio clínico en pacientes con cáncer gástrico.

Variables	cTNM III-IV	cTNM I-II	OR	IC 95%	chi2	p
	n= 68 (70.8%)	n= 28 (29.1%)				
INL			4.46	1.65-13.27	11.06	0.0009
≥2.44	49 (51.0%)	10 (10.4%)				
<2.44	19 (19.7%)	18 (18.7%)				

Fuente: Elaboración propia.

En la Tabla 4 se describe el nivel de albúmina sérica según el estadio clínico en pacientes con cáncer gástrico. En la muestra incluida solo 79 pacientes tenían

lectura del nivel de albumina sérica. En el criterio de metástasis se evidencia una mayor proporción de pacientes con ausencia de metástasis con albúmina normal (3.58:1) que en aquellos con albúmina baja (0.78 :1) ($p=0.003$), asimismo en cuanto al estadio clínico se evidencia una mayor proporción de pacientes con estadio avanzado con albúmina baja (0.54:1) que en aquellos con albúmina normal (0.04:1) ($p=0.003$).

Tabla 4. Análisis bivariado del nivel de albúmina sérica según el estadio clínico en pacientes con cáncer gástrico.

Variables	cTNM III-IV n= 59 (74.6%)	cTNM I-II n= 20 (25.2%)	OR	IC 95%	chi2	p
Albúmina sérica			13.02	1.78-563.36	8.79	0.0030
<3.5	24 (30.3%)	1 (1.2%)				
≥3.5	35 (44.3%)	19 (24.0%)				

Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en el Gráfico 13 el total de pacientes se observó que al análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica el 64% correspondía a adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado, mientras que el 36% correspondía a adenocarcinoma gástrico bien diferenciado. De los pacientes con adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado el 60.6% presentaba células en anillo de sello. En el análisis bivariado no se encontró una asociación estadísticamente significativa como se observa en la Tabla 5.

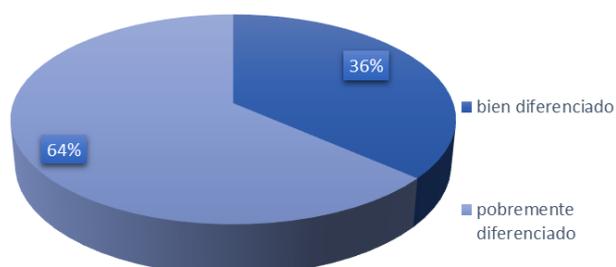


Gráfico 13. Distribución de pacientes según grado histopatológico.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 5. Análisis bivariado del grado histopatológico en pacientes con cáncer gástrico según el estadio tumoral.

Variables	cTNM III-IV n= 68 (70.8%)	cTNM I-II n= 28 (29.1%)	OR	IC 95%	chi2	p
Grado histopatológico			0.95	0.33-2.59	0.01	0.92
Pobremente dif.	43 (44.7%)	25 (26.0%)				
Bien dif.	18 (18.7%)	10 (10.4%)				

Fuente: Elaboración propia.

5.2 Discusión de resultados

El cáncer gástrico es un problema de salud pública, debido a su prevalencia, agresividad y diagnóstico tardío. Es necesario desarrollar métodos para su detección precoz, y manejo estratificado ¹⁰.

En el estudio se observó que la mayoría de pacientes se encontraban entre los 60-75 años con una edad promedio de 63.5 años \pm 12.8, asimismo el 62.5% era mayor de 60 años lo cual corresponde según el MIMP a la etapa de vida adulto mayor ⁹⁴. Esto difiere con los resultados encontrados por Chacaltana et al. ⁹⁶ donde el predominio de los grupos etarios estuvo entre los 40 a 60 años.

La mayor prevalencia de cáncer en edades avanzadas se explica en parte debido a la gran proporción que representa el cáncer gástrico esporádico que conlleva un periodo prolongado de carcinogénesis aproximadamente 40 años según Correa et al ⁹⁵. Asimismo, la estructura genética celular se altera debido al acumulo de daño oxidativo y aumenta el riesgo de desarrollo neoplásico ⁵³.

La proporción de la muestra de acuerdo a sexo fue de 1:1. Por su parte Chacaltana et al, encontró predominio de la población fue masculina (73.5%). Si bien el sexo femenino se ha vinculado con un efecto protector antitumoral al interaccionar con los receptores de estrógenos, esto no ha sido demostrado definitivamente en metaanálisis y estudios aleatorizados ⁶⁹.

Según el lugar de procedencia el más frecuente fue la costa (80%). Esto se correlaciona con los datos del Análisis Situacional de Cáncer del 2013 donde se encontró que el 76.4% de los casos de cáncer gástrico se encontrarían en la costa ⁸, esto se correlaciona con nuestros hallazgos. Una probable explicación es que los pacientes incluidos vivieron la mayor parte de su vida en la sierra y posteriormente migraron a la costa, específicamente a Lima donde se encuentra concentrado el 30% de la población nacional.

Otro factor a tener en consideración es la naturaleza agresiva del cáncer gástrico, es probable que la mayoría de estos pacientes no hayan sido candidatos a tratamiento curativo por lo que no fueron referidos finalmente a hospitales de alta complejidad ⁹⁶.

De los pacientes hospitalizados por cáncer gástrico 7 de cada 10 correspondían a estadíos clínicos avanzados, esto se correlaciona con la publicación de Torres-Roman donde se menciona que 8 de cada 10 casos de cáncer gástrico son detectados cuando la enfermedad ha comprometido las capas serosa y muscular del estómago ⁷. De manera similar Rodríguez CE en un Hospital de Cajamarca encontró que el 86.7% de pacientes correspondían a estadios patológicos avanzados ³.

Esto refleja la escasa presencia de las actividades de prevención primaria y secundaria en nuestro sistema de salud en cuanto a una patología que afecta notablemente a nuestra población. De manera similar la mayoría de pacientes tuvieron criterio tumoral avanzado en el 84.5%, criterio ganglionar positivo en el 57.3% y criterio de metástasis positivo en el 30.2%.

Es necesario fortalecer el primer nivel de atención y mejorar las actividades preventivo promocionales con el fin de disminuir la prevalencia y aumentar la proporción de pacientes diagnosticados en estadíos tempranos ⁷.

En el presente estudio se planteó como objetivo determinar la asociación entre los factores clínico-patológicos y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.

La respuesta inmune como ha sido comprobado en diferentes estudios tiene una influencia importante sobre el tejido tumoral. Existe evidencia de células y moléculas inflamatorias están implicadas en el proceso de mutagénesis y angiogénesis tumoral entre otros fenómenos ³³. En el cáncer gástrico la IL-8 se ha visto implicada como un factor clave que desencadena la respuesta inmune a nivel

gástrico y conlleva a carcinogénesis ⁷¹. Esta interleuquina es conocida por ser uno de los quimiotácticos más potentes de neutrófilos. A su vez estos secretan en ambientes inflamatorios el VEGF que influye a nivel endotelial favoreciendo la angiogénesis tumoral ⁷⁴.

Por otra parte, los linfocitos se encargan de regular la respuesta inmune y de la citotoxicidad celular a través de la acción de linfocitos CD8(+) y Natural Killer ³⁰. La regulación de la respuesta inmune en el contexto de cáncer es responsabilidad del balance de Linfocitos Th17 y T reguladores; el exceso de alguno de estos linfocitos traería consigo una respuesta inflamatoria exagerada creando un ambiente mutagénico y una depresión del sistema inmune facilitando la evasión tumoral del mismo respectivamente. Se han documentado diferentes desbalances en esta relación en diferentes estadios de cáncer gástrico ⁸².

El punto de corte para determinar el valor elevado del INL es motivo de debate en la actualidad. Como marcador inflamatorio es utilizado en diferentes patologías, el cáncer gástrico es una de ellas. En 1976 Nakahara et al. acuñaron el término INL en la literatura médica y determinaron su asociación con el pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón. El punto de corte ha sido definido a través de curvas ROC de manera que puedan ser identificados fácilmente aquellos pacientes con mal pronóstico ³⁰. Según Min et al. el punto de corte promedio sería de 3.00. Deng et al de acuerdo a su análisis encontraron que el punto de corte adecuado sería 2.46. Sin embargo, Szor et al en 383 pacientes de origen brasileño determinaron que el punto de corte adecuado sería 2.44 siendo este el punto de corte utilizado en el presente estudio. El punto de corte para determinar valores elevado de INL aún no se encuentra estandarizado por lo cual se requieren mayor cantidad de estudios en diferentes poblaciones con cáncer gástrico.

En nuestro estudio el promedio de INL fue 2.94 ± 1.7 , el 61.5% de los pacientes tenía un valor de INL elevado, en particular el grupo con estadio clínico avanzado (72.0%) con una media de 3.28 ± 1.8 teniendo este valor diferencia estadísticamente significativa con la media del grupo con estadio localizado ($p < 0.003$).

En el análisis bivariado se encontró que los pacientes con INL elevado tenían 4 veces más riesgo de presentar estadio clínico avanzado. Esto se correlaciona con los hallazgos de Rodríguez CE. donde encontró un aumento en la probabilidad de tener un estadio clínico avanzado en 6 veces (utilizando 2 como punto de corte

para INL) (OR: 6.0; 95% IC: 0.94-44.94; $p=0.025$)³, de manera similar en China Min et al. demostraron un aumento en el riesgo de 1.5 veces (I, II vs. III; OR: 1.57; 95% IC: 1.12–2.2; $p = 0.008$)³³.

De manera contraria Benites AL. en un Hospital de Trujillo no encontró asociación estadísticamente significativa entre el valor de INL elevado (utilizando 2 como punto de corte) y estadios patológicos avanzados de la enfermedad (OR:1.2; 95% IC: 0.5-2.9; $p>0.05$)⁴.

En múltiples estudios se ha demostrado la capacidad del INL como factor pronóstico independiente para sobrevida en cáncer gástrico, sin embargo, como demuestran nuestros resultados también este sería un factor predictor de estadio clínico avanzado.

El estado nutricional es un factor importante en el pronóstico del paciente con cáncer gástrico. Existen múltiples métodos para evaluar el estado nutricional, sin embargo, la albúmina sigue siendo el parámetro de rutina en el contexto hospitalario. Los bajos niveles de albúmina se han visto relacionados con aumento en la morbi-mortalidad de pacientes hospitalizados⁴⁰.

En nuestro estudio el 28.7% de los pacientes tenían albúmina sérica baja, esta proporción es aún mayor en el grupo con estadio clínico avanzado (40.6%) en el cual la media fue 3.51 ± 0.6 g/dl, la cual fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo con estadio clínico localizado ($p<0.001$) resultados similares a los hallazgos en Japón por Saito et al (3.66 ± 0.53 ; $p=0.006$)⁴⁰.

En el ambiente hospitalario es usual utilizar métodos de nutrición artificial enteral y parenteral con el fin de mejorar el estado nutricional del paciente previo a una intervención quirúrgica mayor¹⁰⁰. Esta práctica puede alterar el valor de la albumina sérica y explicaría porque la media de albúmina sérica del grupo con estadio clínico avanzado se encuentre cercano al punto de corte establecido. La nutrición artificial enteral y parenteral es una variable interviniente que se debe tener en cuenta en diseños metodológicos posteriores.

En el análisis bivariado se encontró que los pacientes con albumina sérica baja tenían 13 veces más probabilidades de tener un estadio clínico avanzado. Sin embargo Ureyen et al. no encontraron diferencias significativas entre el estadio clínico y el valor de albúmina sérica, pero si al compararlo con el valor de prealbúmina⁹⁷. A pesar de que la muestra fue menor en el caso de la albúmina sérica, aun así, se mantuvo la asociación estadísticamente significativa. La

albúmina sérica es un criterio laboratorial de fácil acceso y de bajo riesgo al igual que el INL que debería ser considerado como un factor predictor para estadio clínico avanzado.

En cuanto al grado histopatológico se evidenció que el 64% pacientes tuvieron diagnóstico de adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado. Esto discrepa con los resultados encontrados por Rodríguez-Vargas et al. donde se encuentra una mayor proporción de pacientes con adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado (90%)¹⁰². Asimismo los hallazgos se correlacionan con la alta incidencia de estadios clínicos avanzados encontrados en este estudio (70%), sin embargo, al análisis bivariado no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

En el presente estudio no se contempló la evaluación de la sobrevida total ni la sobrevida libre de enfermedad y su asociación con el INL debido a que no contó con disponibilidad de los datos. Se requieren estudios de naturaleza prospectiva que evalúen la utilidad del INL como factor predictor de sobrevida en cáncer gástrico en el Perú.

Debido a la naturaleza no probabilística del muestreo el estudio es susceptible al sesgo de selección. De igual manera existen sesgos inherentes a su naturaleza retrospectiva. Los datos fueron recabados de una muestra de sólo uno de los hospitales de referencia del Perú por lo que el alcance de los resultados aplica principalmente para dicho nosocomio.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

- La edad promedio fue de 63.5 años \pm 12.8, de acuerdo a sexo se encontró una proporción cercana a 1:1, según el lugar de procedencia el más frecuente fue la costa (80%).
- Los estadios clínicos al momento del diagnóstico fueron en su mayoría avanzados (cTNM III-IV) en el 70% de los pacientes, el diagnóstico de cáncer gástrico se realiza de manera tardía debido a su naturaleza asintomática en estadios tempranos y su velocidad de progresión.
- El sistema inmune se encuentra involucrado de manera íntima con la progresión del cáncer a través de los fenómenos inflamatorios, el promedio de INL en pacientes con estadios avanzados fue 3.28 ± 1.8 correspondiendo al 61.5% de pacientes con cáncer gástrico. Asimismo, los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico e INL elevado tienen 4 veces más riesgo de presentar estadio clínico avanzado ($p < 0.001$).
- El promedio de albúmina de pacientes en estadios avanzados fue 3.51 ± 0.6 g/dl correspondiendo al 28.7% de pacientes con cáncer gástrico. Los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico con albumina sérica baja tienen 13 veces más riesgo de presentar estadio clínico avanzado ($p < 0.005$).
- El grado histopatológico fue en el 64% de los pacientes pobremente diferenciado. No se encontró asociación estadísticamente significativa con el estadio clínico.

6.2 Recomendaciones

- El INL es una prueba económica, rápida y sencilla que permite determinar de manera preliminar el estadio tumoral clínico en el que se encuentra el paciente. Se recomienda utilizar el INL como factor predictor de estadio clínico avanzado.
- El INL es también un factor pronóstico de sobrevida y es útil para el seguimiento en pacientes con cáncer gástrico. Se recomienda realizar seguimiento anual a los pacientes con cáncer gástrico para obtener datos de sobrevida e investigar su relación con el INL.
- El cáncer gástrico es la neoplasia que representa la mayor cantidad de muertes a nivel nacional por cáncer. Se recomienda realizar nuevas investigaciones con mayor población de estudio, incluyendo más hospitales de referencia.
- Fortalecer el primer nivel de atención y mejorar las actividades preventivo promocionales con el fin de disminuir la prevalencia y aumentar la proporción de pacientes diagnosticados en estadios tempranos.
- Se requiere un sistema de diagnóstico neoplásico para cáncer gástrico que considere los principales métodos diagnósticos y realice actividad de tamizaje en la población en riesgo en el Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. Full text available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2018 Oct 23. doi: 10.1002/ijc.31937. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30350310
3. Rodríguez CE. Índice neutrófilo/linfocito preoperatorio elevado como factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, enero 1997 a diciembre de 2014. *Univ Nac Cajamarca [Internet]*. 2015 [citado el 24 de junio de 2018]; Disponible en: <http://repositorio.unc.edu.pe/handle/UNC/131>
4. Benites AL. Índice neutrófilo/ linfocito preoperatorio elevado como factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray. *Univ Priv Antenor Orrego - UPAO [Internet]*. 2015 [citado el 24 de junio de 2018]; Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/1314>
5. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet Lond Engl*. 26 de 2016;388(10060):2654–64.
6. Chirinos JL, Carbajal LA, Segura MD, Combe J, Akib S. Cáncer Gástrico: Perfil Epidemiológico 2001-2007 en Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. enero de 2012;32(1):58–64.
7. Torres-Román JS, Grados-Sánchez O. Cáncer gástrico en el Perú: una realidad susceptible de cambio. *Rev. gastroenterol. Perú [Internet]*. 2015 Jul [citado 2019 Feb 05]; 35(3): 276-276. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000300013&lng=es
8. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Curr Gastroenterol Rep*. agosto de 2017;19(8):36.
9. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control*. febrero de 2013;24(2):209–15.
10. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013. Lima: Ministerio de Salud; 2013. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf

11. Torres Lao RE. La Priorización del Cáncer en el Perú. Noviembre del 2001. Lima: Oficina General de Epidemiología. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/publicaciones/pub_herramientas/tools08.pdf
12. de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am.* junio de 2013;42(2):219–40.
13. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* mayo de 2014;23(5):700–13.
14. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol.* enero de 2003;56(1):1–9.
15. Ayala de la Peña F, Yufera Soler JC, Ivars MA, Fernandez Sanchez A, Navarro Manzano E, De la Morena Barrio P, et al. 283PNeutrophil-lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic factor in metastatic breast cancer. *Ann Oncol [Internet].* el 1 de septiembre de 2017 [citado el 12 de junio de 2018];28(suppl_5). Disponible en: <http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx365.046/4108512/283PNeutrophillymphocyte-ratio-NLR-as-a-prognostic>
16. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLOS ONE.* el 6 de noviembre de 2014;9(11):e112361.
17. Chen Y, Yan H, Wang Y, Shi Y, Dai G. Significance of baseline and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting prognosis: a retrospective analysis in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep.* el 9 de abril de 2017;7(1):753.
18. Huang Q, Zhou L, Zeng W, Ma Q, Wang W, Zhong M, et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cell Physiol Biochem.* 2017;41(6):2411–8.
19. Kawahara T, Yokomizo Y, Ito Y, Ito H, Ishiguro H, Teranishi J, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis in patients with metastatic prostate cancer. *BMC Cancer.* el 1 de febrero de 2016;16.
20. Lalani A-KA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, et al. Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* el 22 de enero de 2018;6:5.
21. Nakano K, Hosoda M, Yamamoto M, Yamashita H. Prognostic Significance of Pre-treatment Neutrophil: Lymphocyte Ratio in Japanese Patients with Breast Cancer. *Anticancer Res.* el 7 de enero de 2014;34(7):3819–24.
22. Orditura M, Galizia G, Diana A, Saccone C, Cobellis L, Ventriglia J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for prediction of distant metastasis-free

- survival (DMFS) in early breast cancer: a propensity score-matched analysis. *ESMO Open*. el 1 de marzo de 2016;1(2):e000038.
23. Ou Q, Cheng J, Zhang L, Wang H, Wang W, Ma Y. The prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: Deleterious or advantageous? *Tumor Biol*. el 1 de junio de 2017;39(6):1010428317706214.
 24. Ozyurek BA, Ozdemirel TS, Ozden SB, Erdogan Y, Kaplan B, Kaplan T. Prognostic Value of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Lung Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2017;18(5):1417–21.
 25. Tang X, Du P, Yang Y. The clinical use of neutrophil-to-lymphocyte ratio in bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. el 1 de octubre de 2017;22(5):817–25.
 26. Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, Gellona J, Zúñiga ÁM, Molina ME, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Rev Médica Chile*. mayo de 2013;141(5):602–8.
 27. Wang J, Jia Y, Wang N, Zhang X, Tan B, Zhang G, et al. The clinical significance of tumor-infiltrating neutrophils and neutrophil-to-CD8+ lymphocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *J Transl Med*. el 7 de enero de 2014;12:7.
 28. Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med*. abril de 2014;3(2):406–15.
 29. Yin X, Xiao Y, Li F, Qi S, Yin Z, Gao J. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. enero de 2016;95(3):e2544.
 30. Szor DJ, Roncon Dias A, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Cecconello I, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients who underwent potentially curative resection for gastric cancer. *J Surg Oncol*. abril de 2018;117(5):851–7.
 31. Szor DJ, Dias AR, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Cecconello I, et al. Prognostic Role of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Resected Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinics [Internet]*. 2018 [citado el 18 de julio de 2018];73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5996440/>
 32. Hu Z-D, Huang Y-L, Qin B-D, Tang Q-Q, Yang M, Ma N, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer. *Ann Transl Med*. marzo de 2015;3(4):50.
 33. Min K-W, Kwon MJ, Kim D-H, Son BK, Kim E-K, Oh YH, et al. Persistent elevation of postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio: A better predictor of survival in gastric cancer than elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Sci Rep [Internet]*. diciembre de 2017 [citado el 24 de junio de 2018];7(1). Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-13969-x>

34. Isik A, Okan I, Firat D, Yilmaz B, Akcakaya A, Sahin M. A new prognostic strategy for gastric carcinoma: albumin level and metastatic lymph node ratio. *Minerva Chir.* junio de 2014;69(3):147–53.
35. 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 Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* agosto de 2010;13(3):170–6.
36. Zhang X, Zhang W, Feng L. Prognostic Significance of Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. el 17 de noviembre de 2014 [citado el 30 de agosto de 2018];9(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234250/>
37. Deng Q, He B, Liu X, Yue J, Ying H, Pan Y, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. *J Transl Med* [Internet]. el 18 de febrero de 2015 [citado el 14 de enero de 2019];13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4343078/>
38. Sun J, Chen X, Gao P, Song Y, Huang X, Yang Y, et al. Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Be Used to Determine Gastric Cancer Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers* [Internet]. 2016 [citado el 25 de junio de 2018];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746375/>
39. Sahin AG, Aydin C, Unver M, Pehlivanoglu K. Predictive Value of Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio in Determining the Stage of Gastric Tumor. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* el 24 de abril de 2017;23:1973–9.
40. Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Matsunaga T, et al. Postoperative Serum Albumin is a Potential Prognostic Factor for Older Patients with Gastric Cancer. *Yonago Acta Med.* el 28 de marzo de 2018;61(1):72–8.
41. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994;61:1–241.
42. Talebi Bezmin Abadi A. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *Front Med* [Internet]. el 22 de agosto de 2016 [citado el 14 de enero de 2019];3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992849/>
43. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8(Suppl1):S6–14.
44. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Padovan L, Calistri D, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol.* 1996;20 Suppl 1:S8-22.

45. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther.* abril de 1996;10 Suppl 1:57–64.
46. L. Hazell S. Urease and Catalase as Virulence Factors of *Helicobacter pylori*. En 1991. p. 3–12.
47. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med.* el 20 de mayo de 1996;100(5A):2S-9S; discussion 9S-11S.
48. Jones KR, Whitmire JM, Merrell DS. A Tale of Two Toxins: *Helicobacter Pylori* CagA and VacA Modulate Host Pathways that Impact Disease. *Front Microbiol* [Internet]. el 23 de noviembre de 2010 [citado el 15 de enero de 2019];1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109773/>
49. Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol.* enero de 2001;96(1):16–26.
50. Jones NL, Day AS, Jennings HA, Sherman PM. *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun.* agosto de 1999;67(8):4237–42.
51. Correa P, Miller MJ. *Helicobacter pylori* and gastric atrophy--cancer paradoxes. *J Natl Cancer Inst.* el 6 de diciembre de 1995;87(23):1731–2.
52. Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer.* el 15 de junio de 1994;73(12):2900–4.
53. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, Realpe JL, Zhang XJ, Ruiz B, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res.* el 15 de julio de 1996;56(14):3238–43.
54. Ding S-Z, Minohara Y, Fan XJ, Wang J, Reyes VE, Patel J, et al. *Helicobacter pylori* Infection Induces Oxidative Stress and Programmed Cell Death in Human Gastric Epithelial Cells. *Infect Immun.* agosto de 2007;75(8):4030–9.
55. Koriyama C, Akiba S, Corvalan A, Carrascal E, Itoh T, Herrera-Goepfert R, et al. Histology-specific gender, age and tumor-location distributions of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Japan. *Oncol Rep.* septiembre de 2004;12(3):543–7.
56. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated Gastric Carcinoma. Vol. 4. 2012. 3420 p.
57. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Devanna S, Murad MH, Iyer PG. Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res Phila Pa.* enero de 2014;7(1):12–22.

58. Garai J, Uddo RB, Mohler MC, Pelligrino N, Scribner R, Sothorn MS, et al. At the crossroad between obesity and gastric cancer. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2015;1238:689–707.
59. Cho Y, Lee DH, Oh HS, Seo JY, Lee DH, Kim N, et al. Higher prevalence of obesity in gastric cardia adenocarcinoma compared to gastric non-cardia adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. octubre de 2012;57(10):2687–92.
60. Kaise M, Miwa J, Suzuki N, Mishiro S, Ohta Y, Yamasaki T, et al. Inducible nitric oxide synthase gene promoter polymorphism is associated with increased gastric mRNA expression of inducible nitric oxide synthase and increased risk of gastric carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. febrero de 2007;19(2):139–45.
61. Yu L-Z, Gao H-J, Bai J-F, Sun G, Zhao H-L, Sun L, et al. Expression of COX-2 proteins in gastric mucosal lesions. *World J Gastroenterol*. el 15 de enero de 2004;10(2):292–4.
62. Toyoda T, Tsukamoto T, Hirano N, Mizoshita T, Kato S, Takasu S, et al. Synergistic upregulation of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric mucosa of Mongolian gerbils by a high-salt diet and *Helicobacter pylori* infection. *Histol Histopathol*. 2008;23(5):593–9.
63. Lee S-A, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol*. mayo de 2003;13(3):162–8.
64. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed Meat Consumption and Stomach Cancer Risk: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. el 2 de agosto de 2006;98(15):1078–87.
65. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, et al. Tobacco Smoking and Gastric Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol*. el 1 de diciembre de 2006;36(12):800–7.
66. Pasupathi P, Pichandi S, subramaniyam B, Ambika A, Ponnusha B, Subramaniyam S, et al. Chronic Tobacco Smoking and Gastric Cancer: A Review. *Int J Cur Biomed Phar Res*. el 1 de enero de 2011;1:48–66.
67. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC. Risk factors for gastric cancer in Latin-America: a meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC*. febrero de 2013;24(2):217–31.
68. Ames BN. Endogenous oxidative DNA damage, aging, and cancer. *Free Radic Res Commun*. 1989;7(3–6):121–8.
69. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. enero de 2012;21(1):20–38.

70. Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology*. julio de 2007;133(1):288–308.
71. Fan XG, Chua A, Fan XJ, Keeling PW. Increased gastric production of interleukin-8 and tumour necrosis factor in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol*. febrero de 1995;48(2):133–6.
72. Gobert AP, Wilson KT. Human and *Helicobacter pylori* Interactions Determine the Outcome of Gastric Diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:27–52.
73. Yuan A, Chen JJW, Yao P-L, Yang P-C. The role of interleukin-8 in cancer cells and microenvironment interaction. *Front Biosci J Virtual Libr*. el 1 de enero de 2005;10:853–65.
74. Tazzyman S, Lewis CE, Murdoch C. Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis. *Int J Exp Pathol*. junio de 2009;90(3):222–31.
75. Naito Y, Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. el 1 de agosto de 2002;33(3):323–36.
76. Blaser MJ. Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther*. abril de 1996;10 Suppl 1:73–7.
77. Butcher LD, den Hartog G, Ernst PB, Crowe SE. Oxidative Stress Resulting From *Helicobacter pylori* Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. el 20 de febrero de 2017;3(3):316–22.
78. Larussa T, Leone I, Suraci E, Imeneo M, Luzzza F. *Helicobacter pylori* and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J Immunol Res* [Internet]. 2015 [citado el 18 de enero de 2019];2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4615206/>
79. Kabir S. The role of interleukin-17 in the *Helicobacter pylori* induced infection and immunity. *Helicobacter*. febrero de 2011;16(1):1–8.
80. Su Z, Sun Y, Zhu H, Liu Y, Lin X, Shen H, et al. Th17 cell expansion in gastric cancer may contribute to cancer development and metastasis. *Immunol Res*. enero de 2014;58(1):118–24.
81. Meng X, Zhu S, Dong Q, Zhang S, Ma J, Zhou C. Expression of Th17/Treg related molecules in gastric cancer tissues. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2018;29(1):45–51.
82. Li Q, Li Q, Chen J, Liu Y, Zhao X, Tan B, et al. Prevalence of Th17 and Treg cells in gastric cancer patients and its correlation with clinical parameters. *Oncol Rep*. septiembre de 2013;30(3):1215–22.

83. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol Lond Engl.* enero de 2010;6(1):149–63.
84. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565–70.
85. Castillo-Velarde ER. *Fisiopatología con impacto clínico.* Lima: Universidad Ricardo Palma; 2018.
86. Lee DY, Hong SW, Chang YG, Lee WY, Lee B. Clinical Significance of Preoperative Inflammatory Parameters in Gastric Cancer Patients. *J Gastric Cancer.* junio de 2013;13(2):111–6.
87. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. [Cancer immunotherapy: Rational and recent breakthroughs]. *Rev Med Interne.* octubre de 2016;37(10):694–700.
88. 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. *Chin J Cancer [Internet].* el 24 de junio de 2016 [citado el 20 de enero de 2019];35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919872/>
89. Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, Chojkier M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *J Clin Invest.* enero de 1990;85(1):248–55.
90. Layke JC, Lopez PP. Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment Options. *Gastric Cancer.* 2004;69(5):8.
91. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol WJG.* el 14 de octubre de 2014;20(38):13842–62.
92. Yoon H, Lee DH. New approaches to gastric cancer staging: Beyond endoscopic ultrasound, computed tomography and positron emission tomography. *World J Gastroenterol WJG.* el 14 de octubre de 2014;20(38):13783–90.
93. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual [Internet].* 8a ed. Springer International Publishing; 2017 [citado el 18 de enero de 2019]. Disponible en: [//www.springer.com/la/book/9783319406176](http://www.springer.com/la/book/9783319406176)
94. Ministerio de la Mujer y Poblaciones Vulnerables. *Plan Nacional para las Personas Adultas Mayores [Internet].* 2013. Disponible en: <https://www.mimp.gob.pe/adultomayor/archivos/planpam3.pdf>
95. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* junio de 2013;42(2):211–7.

96. Chacaltana Mendoza A, Soriano Álvarez C, Frisancho Velarde O. Factores de riesgo asociados a metaplasia intestinal gástrica en pacientes sin enfermedad gastroduodenal significativa: ¿Está siempre asociada la infección por *Helicobacter pylori*? *Rev Gastroenterol Perú*. enero de 2012;32(1):50–7.
97. Ureyen O. Can Prealbumin, Albumin and CRP Levels be used to Predict Prognosis in Patients with Gastric Cancer. *J Surg Surg Res*. el 27 de mayo de 2016;030–4.
98. Beltrán BE, Castro D, De La Cruz-Vargas JA, Cotrina E, Gallo A, Sotomayor EM, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic in patients with early stage aggressive peripheral T cell lymphoma. *Br J Haematol*. febrero de 2019;184(4):650–3.
99. De La Cruz-Vargas JA, Correa-Lopez LE, Alatrística-Gutierrez de Bambaren M del S, Sanchez Carlessi HH, Luna Muñoz C, Loo Valverde M, et al. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educación Médica* [Internet]. el 2 de agosto de 2018 [citado el 5 de febrero de 2019]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575181318302122>
100. Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest Tumors*. mayo de 2016;2(4):178–87.
101. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol. Microbiol. Scand*. 64:31-49, 1965.
102. Rodríguez-Vargas B, Arévalo-Suarez F, Monge-Salgado E, Montes-Teves P. Características histológicas y endoscópicas del cáncer gástrico diagnosticado en un hospital nacional del Callao, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. marzo de 2013;30(1):12–7.
103. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol*. diciembre de 2003;14(12):1705–13.
104. Kim DY, Park YK, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK, et al. Clinicopathological characteristics of signet ring cell carcinoma of the stomach. *ANZ J Surg*. diciembre de 2004;74(12):1060–4.
105. Otero Regino W, Gómez MA, Castro D. Carcinogénesis gástrica. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. septiembre de 2009;24(3):314–29.
106. Moss SF. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar; 3(2): 183–191. Published online 2016 Dec 27. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.001.

107. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. el 12 de julio de 1975;2(7924):58–60.
108. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, et al. Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction. *Ann Surg*. julio de 2007;246(1):1–8.
109. Corso G, Carvalho J, Marrelli D, Vindigni C, Carvalho B, Seruca R, et al. Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patients with gastric cancer. *J Clin Oncol*. el 1 de marzo de 2013;31(7):868–75.
110. Nakajima T, Maekita T, Oda I, Gotoda T, Yamamoto S, Umemura S, et al. Higher methylation levels in gastric mucosae significantly correlate with higher risk of gastric cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. noviembre de 2006;15(11):2317–21.
111. Bani-Hani KE, Almasri NM, Khader YS, Sheyab FM, Karam HN. Combined evaluation of expressions of cyclin E and p53 proteins as prognostic factors for patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res*. el 15 de febrero de 2005;11(4):1447–53.
112. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*. el 26 de marzo de 1998;392(6674):402–5.
113. Morgan C, Jenkins GJS, Ashton T, Griffiths AP, Baxter JN, Parry EM, et al. Detection of p53 mutations in precancerous gastric tissue. *Br J Cancer*. el 6 de octubre de 2003;89(7):1314–9.
114. Nakatsuru S, Yanagisawa A, Furukawa Y, Ichii S, Kato Y, Nakamura Y, et al. Somatic mutations of the APC gene in precancerous lesion of the stomach. *Hum Mol Genet*. septiembre de 1993;2(9):1463–5.
115. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future. *Gastric Cancer*. 2001;4(3):113–21.
116. Rondán Guerrero F. Factores de riesgo asociados al cáncer gástrico en pacientes atendidos en el consultorio externo del Servicio de Gastroenterología del HNHU durante el año 2014. Universidad Ricardo Palma [Internet]. 2016 [citado el 10 de febrero de 2019]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/768>.

ANEXOS

ANEXOS A

Anexo 01 – Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGIA
<p>¿Existe asociación entre los factores clínico-patológicos y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el servicio de cirugía de estómago del hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 - 2018?</p> <p>Objetivos Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Describir los estadios clínicos en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico • Describir las variables sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico • Describir la asociación entre el INL y el estadio clínico en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico • Estudiar el nivel de albúmina sérica asociada al estadio clínico en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico 	<p>Objetivo General</p> <p>Determinar la asociación entre los factores clínico-patológicos y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el servicio de cirugía de estómago del hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 - 2018.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Describir los estadios clínicos en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico • Describir las variables sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico • Describir la asociación entre el INL y el estadio clínico en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico • Estudiar el nivel de albúmina sérica asociada al estadio clínico en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico 	<p>Hipótesis general Hipótesis nula: No existe asociación significativa entre los factores clínico-patológicos y el estadio tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el servicio de cirugía de estómago del hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 - 2018.</p> <p>Hipótesis alterna: Existe asociación significativa entre los factores clínico-patológicos y el estadio en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en el servicio de cirugía de estómago del hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 - 2018.</p>	<p>VARIABLES independientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice Neutrófilo-Linfocito • Nivel de albúmina sérica • Grado histopatológico <p>VARIABLES dependientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado clínico • Criterio tumoral clínico • Criterio ganglionar clínico • Criterio metástasis clínico <p>Características sociodemográficas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Edad • Lugar de procedencia 	<p>Operacionalización de variables</p> <p>Variables independientes</p> <p>ÍNL: 0: <2.44 1: > 2.44</p> <p>Nivel de albúmina sérica: 0: >3.5 g/dl 1: <3.5 g/dl</p> <p>Grado histopatológico: 0: bien diferenciado 1: pobremente diferenciado</p> <p>Variables dependientes</p> <p>Estado clínico 0: I-II, 1: III-IV</p> <p>Criterio tumoral clínico: 0: cT1/2, 1: cT3/4</p> <p>Criterio ganglionar clínico: 0: cN negativo, 1: cN positivo</p> <p>Criterio metástasis clínico: 0: cM negativo, 1: cM positivo</p> <p>Características sociodemográficas</p> <p>Sexo: 0: femenino, 1: masculino</p> <p>Edad: años del paciente.</p> <p>Lugar de procedencia: 0: Costa, 1: Sierra, 2: Selva</p>	<p>Tipo de estudio</p> <p>El presente estudio es observacional, analítico, retrospectivo.</p> <p>Variables independientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice-Neutrófilo Linfocito • Nivel de albúmina sérica • Grado histopatológico <p>Muestra: Se decidió realizar muestreo por conveniencia considerando así el total de pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de estómago.</p>

Anexo 02 – Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores	Valores
INL	Marcador del estado inflamatorio del paciente que toma en cuenta el recuento celular de elementos de la serie blanca	Razón entre el número de neutrófilos y el de linfocitos en el paciente con cáncer gástrico para el presente estudio se considerará elevado aquellos que obtenga un valor por encima de 2.44	Cuantitativo	Razón	Registro de resultados de patología clínica	0: <2.44 1: > 2.44
Albúmina	Marcador del estado nutricional del paciente	Nivel de albúmina sérica de acuerdo a prueba de patología clínica	Cuantitativa	Razón	Registro de resultados de patología clínica	0: >3.5 g/dl 1: <3.5 g/dl
Grado histopatológico	Es una medida de la anaplasia celular (reversión de la diferenciación). Se basa en la semejanza del tumor con el tejido de origen.	Grado de diferenciación definido por personal del departamento de anatomía patológica	Cualitativo	Ordinal	Registro de resultados de anatomía patológica	0: bien diferenciado 1: pobremente diferenciado y/o células en anillo de sello
Estadio clínico de adenocarcinoma gástrico	Grado de infiltración del adenocarcinoma gástrico al momento del diagnóstico a través de métodos clínicos	Se tomará en cuenta los estadios III y IV de la clasificación TNM como estadios avanzados	Cualitativo	Ordinal	Verificación en historia clínica	0: I, II 1: III, IV
Criterio cT	Grado de extensión tumoral de acuerdo al diagnóstico clínico	Nivel de extensión tumoral de acuerdo a capa comprometida	Cualitativo	Ordinal	Verificación en historia clínica	1 : cT1/T2 2 : cT3/T4
Criterio cN	Grado de compromiso linfoganglionar de acuerdo al diagnóstico clínico	Nivel de compromiso ganglionar de acuerdo al numero	Cualitativo	Ordinal	Verificación en historia clínica	0: cN negativo 1: cN positivo
Criterio cM	Presencia o ausencia de metástasis a distancia de acuerdo al diagnóstico clínico	Compromiso de órganos a distancia	Cualitativo	Ordinal	Verificación en historia clínica	0: cM0 1: cM1
Sexo	Genero sexual	Genero indicado en historia clínica	Cualitativa	Nominal	Verificación en historia clínica	0: femenino 1: masculino
Edad	Número de años del paciente al momento de su hospitalización	Grupo de edad de acuerdo a lo indicado en la historia clínica	Cuantitativa	Ordinal	Verificación en historia clínica	Años del paciente
Lugar de procedencia	Ambiente donde el paciente desarrolla su vida cotidiana	Se tomará en cuenta las 3 regiones naturales de acuerdo a donde habite actualmente el paciente	Cualitativo	Nominal	Verificación en historia clínica	0: Costa 1: Sierra 2: Selva

Anexo 03 – Instrumento de recolección de datos

EDAD

HISTORIA CLÍNICA

SEXO

Masculino

Femenino

LUGAR DE PROCEDENCIA

Costa

Sierra

Selva

ESTADIO CLÍNICO DE ADENOCARCINOMA

GÁSTRICO SEGÚN: AJCC

- CRITERIO CT: T1 T2 T3 T4
- CRITERIO CN: N0 N1 N2 N3
- CRITERIO CM: M0 M1

**INDICE
NEUTROFILO
LINFOCITO**

Conteo
Neutrófilos

Conteo
Linfocitos

ALBUMINA

> 3.5 g/dL

< 3.5 g/dL

Bien diferenciado

GRADO

Pobrementemente diferenciado

HISTOPATOLÓGICO

Celulas en anillo de sello

Anexo 04 – Estadíaje tumoral del adenocarcinoma gástrico (AJCC, 2018)

Definición de Criterio Tumoral (T)

Categoría T	Criterio
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: neoplasia intraepitelial sin invasión de lamina propia, displasia de alto grado
T1	Tumor invade lamina propia, muscularis mucosae o submucosa
T1a	Tumor invade lamina propia, muscularis mucosae
T1b	Tumor invade submucosa
T2	Tumor invade muscularis propia*
T3	Tumor penetra tejido conectivo subseroso sin invasión de peritoneo visceral o estructuras adyacentes**/**
T4	Tumor invade serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes**/**
T4a	Tumor invade serosa (peritoneo visceral)
T4b	Tumor invade estructuras adyacentes
<p>*El tumor puede penetrar la muscularis propia con extensión a los ligamentos gastrocolicos o gastrohepaticos, o hacia el epiplón mayor o menor sin perforación del peritoneo visceral que cubre dichas estructuras. En ese caso se clasifica como T3. Si hay perforación del peritoneo visceral cubriendo los ligamentos gástricos o el epiplón el tumor debe clasificarse como T4.</p> <p>**Las estructuras adyacentes al estomago incluyen el bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándulas adrenales, riñones, intestino delgado y retroperitoneo</p> <p>***La extensión intramural al duodeno o esófago no se considera una invasión a estructuras adyacentes, pero se clasifica de acuerdo a la profundidad de la invasión de estas localizaciones.</p>	

Definición de Criterio Ganglionar (N)

Categoría N	Criterio
Nx	Ganglios linfáticos regionales son pueden ser evaluados
N0	No metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en uno o dos ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en tres o seis ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales
N3a	Metástasis en siete a 15 ganglios linfáticos regionales
N3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales

Definición de Metástasis (M)

Categoría M	Criterio
cM0	No metástasis a distancia
cM1	Metástasis a distancia
pM1	Metástasis a distancia, confirmada microscópicamente

Estadaje clínico (cTMN)

Criterio T	Criterio N	Criterio M	Grupo de estadaje
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1, N2 o N3	M0	IIA
T2	N1, N2 o N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1, N2 o N3	M0	III
T4a	N1, N2 o N3	M0	III
T4b	Cualquier N	M0	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB