



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**COCIENTE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO PREOPERATORIO COMO
FACTOR ASOCIADO A ESTADIO TUMORAL AVANZADO EN
CÁNCER GÁSTRICO
HOSPITAL MARIA AUXILIADORA 2014-2016**

PRESENTADA POR
DAVID ENMANUELE GONZALES CAMARENA

ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA ONCOLÓGICA

LIMA – PERÚ
2018



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**COCIENTE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO PREOPERATORIO COMO
FACTOR ASOCIADO A ESTADIO TUMORAL AVANZADO EN
CÁNCER GÁSTRICO**

HOSPITAL MARIA AUXILIADORA 2014-2016

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTADO POR
DAVID ENMANUELE GONZALES CAMARENA**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	2
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	18
2.3 Definición de términos básicos	23
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	24
3.1 Formulación de la hipótesis	24
3.2 Variables y su operacionalización	24
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	26
4.1 Tipos y diseño	26
4.2 Diseño muestral	26
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	28

4.4 Procesamiento y análisis de datos	29
4.5 Aspectos éticos	29
CRONOGRAMA	30
PRESUPUESTO	31
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

Actualmente, a nivel mundial, el cáncer gástrico tiene una incidencia ajustada a la edad de 11.1 por 100 000 habitantes, ocupando el quinto lugar, una mortalidad ajustada a la edad de 8.2 por 100 000 habitantes ocupando el tercer lugar, con una estimación de la prevalencia a cinco años de 1 589 752 pacientes ocupando el séptimo lugar a nivel mundial (1), mostrándonos el problema de salud pública que se está experimentando.

A nivel de latino América y el caribe, estamos con una tasa de incidencia ajustada a la edad de 8.7 por 100 000 habitantes, una mortalidad de 6.6 por 100 000 habitantes, ambos en sexto lugar, y un número de casos prevalentes en cinco años de 89 380 (1), algo similar a lo mostrado a nivel mundial, sin embargo, la mortalidad aumenta.

A nivel de Perú, estamos con una tasa de incidencia ajustada a la edad de 16.1 por 100 000 habitantes, ocupando el tercer lugar por debajo de próstata y mama, una mortalidad de 12.8 por 100 000 habitantes, ocupando el segundo lugar por debajo de próstata, y un número de casos prevalentes en cinco años de 7 333 (1). Como se puede ver, estamos frente a un problema de salud pública con una alta mortalidad e incluso superando en incidencia al nivel

mundial, además, la mortalidad por esta enfermedad es similar tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo debido a que, el diagnóstico se realiza en fases tardías. Principalmente (2), debido al fenómeno de transición epidemiológica, se observan proyecciones sobre la estructura de mortalidad en el Perú donde se incrementa las neoplasias y las enfermedades cardiovasculares a costa de las enfermedades infecciosas, el cáncer de estómago represento el 18.92% del total de defunciones por cáncer en el periodo 1986-1997 (3).

Debido al tratamiento multimodal de esta patología es necesario una correcta evaluación de la diseminación tumoral y un correcto estadiaje apoyándonos en los instrumentos de imagen necesarios. No obstante, en algunos pacientes, recién en el acto quirúrgico se logra evidenciar la diseminación ganglionar o la metástasis hepática; por lo tanto, se pospone, no intencionalmente, la quimioterapia o radioterapia que podría ayudar en la enfermedad del paciente como neo adyuvancia (4).

En un estudio colombiano de 2012, se evaluaron 476 pacientes de los cuales fueron sometidos a cirugía 291, cambiando el estadio clínico preoperatorio en el estadio II de 35% a 19% y de un estadio III cambio de un 25% a un 41% luego de la cirugía, lo cual se tradujo en una disminución de estadios I y II y un aumento de estadios III y IV (5).

Ante la quimioterapia neo adyuvante es importante determinar que pacientes deben de ser sometidos a cirugía y quienes a neo adyuvancia. Por ello, desde 1990, se estableció la laparoscopia diagnóstica para tumores estadios T3 y T4. En un estudio internacional del 2009, se evaluó la laparoscopia asociado a citología peritoneal y biopsia congelación para evaluar la diseminación del cáncer gástrico, siendo evaluado la especificidad, sensibilidad y precisión diagnóstica para la metástasis peritoneal de 87.5%, 100% y 95.5%, respectivamente. Se reflejó mayor ventaja de la laparoscopia en la prevención de laparotomías exploratorias innecesarias, de este modo, en 17 (37.8%) de 45 pacientes se cambió el manejo inicial planteado (6).

La inflamación contribuye en el desarrollo de algunos tipos de cáncer y ahora, es incluido como un bio marcador de cáncer (7). En consecuencia, para no someter innecesariamente a cirugía al paciente, es necesario métodos que sean confiables y accesibles. En una revisión sistemática de 2013 sobre la relación de neutrófilos y linfocitos (NLR) y su rol pronóstico en tumores sólidos, se puede ver que si esta relación es mayor que el punto de corte, se asocia a un *hazard ratio* (HR) para la sobrevida global de 1.81 (95% CI= 1.67 a 1.97; P<.001) con respecto a cáncer gastro esofágico (HR = 1.66; 95% CI= 1.46 a 1.85). Por lo tanto, un NLR alto provee información pronostica independiente, siendo asociado con una supervivencia adversa en algunos tumores sólidos, el NLR puede servir como un bio marcador pronostico costo efectivo y su utilidad en decisiones terapéuticas puede estar garantizada (8).

Frente a ello, surge una interrogante central sobre el manejo del cáncer gástrico en la población del Hospital María Auxiliadora en el periodo 2014 - 2016.

En el hospital referido, se cuenta con el Departamento de Oncología, en donde, frecuentemente se atienden pacientes con cáncer gástrico a quienes se realiza laparotomía exploratoria debido al correcto estadiaje pre operatorio. Sin embargo, dentro de sala de operaciones, el estadio cambia realizando cirugía paliativa y ofreciendo otras alternativas de tratamiento en algunos casos. Al tener información accesible como es la relación de neutrófilos leucocitos y su valor pronóstico ayudaría a la población señalada a tomar una mejor decisión terapéutica.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el valor pronóstico del cociente neutrófilo/ linfocito preoperatorio en cáncer gástrico avanzado en el Hospital María Auxiliadora entre el 2014 - 2017?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Establecer si el cociente neutrófilo/ linfocito preoperatorio es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital María Auxiliadora entre el 2014 - 2017.

Objetivos específicos

Determinar el cociente neutrófilo linfocito preoperatorio en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico.

Establecer el estadio tumoral anatómico patológico posoperatorio en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico.

Comparar el cociente neutrófilo linfocito preoperatorio con el estadio tumoral en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico.

1.4 Justificación

El adecuado tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico está determinado por el estadiaje clínico. Según la Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales (NCCN por sus siglas en inglés), el tratamiento se debe de hacer por tomografía computarizada con contraste oral e intravenoso de tórax, abdomen y pelvis. Si no hay sospecha de enfermedad loco regional (cT1b o cT2 o más cualquier N) y es resecable se indica cirugía radical y si es potencialmente resecable se considera laparoscopia más citología, ante la duda se indica incluso ecografía endoscópica o tomografía por emisión de positrones, lo cual no es costo efectivo para la población señalada. Sin embargo, en la actualidad, existen algunos trabajos que avalan la relación

neutrófilos leucocitos como un indicador pronóstico incluso de tamaño tumoral y compromiso ganglionar.

Por ello, se debe establecer un punto de corte adecuado para la enfermedad avanzada, lo cual ayudaría en la decisión terapéutica aunado a los demás métodos diagnósticos disponibles, tomando en cuenta la accesibilidad de un hemograma en la realidad social y económica peruana. Ello, beneficia a los pacientes como se vio en el estudio colombiano donde luego de la cirugía aumento el estadio tumoral; por lo tanto, conociendo la relación neutrófilo linfocito se podría no someter a cirugía a un paciente que se beneficiaría de quimioterapia neo adyuvante y los servicios de salud canalizaran de mejor manera sus servicios para los pacientes que lo ameriten.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El problema de investigación que se va a desarrollar es viable ya que se cuenta con un libro de reporte operatorios de cirugías realizadas y el acceso a historias clínicas de los pacientes que llegan a atenderse en el hospital en mención, así como acceso a la base de datos del servicio de anatomía patológica, estando apoyados por los comités pertinentes en el hospital.

Con respecto a la factibilidad, el proyecto requiere, mínima inversión económica, pues el plazo de tres meses para poder revisar los casos es suficiente. Con respecto a la logística, su análisis es perfectamente sostenible.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Borda M et al., en 2016, realizaron un artículo original sobre el valor predictivo pretratamiento de la relación neutrófilos linfocitos sobre la posibilidad de resección R0 en el cáncer gástrico. Con este objetivo, se reunió retrospectivamente a 257 pacientes con cáncer gástrico sin neo adyuvancia, tomando como punto de corte de la relación de neutrófilos linfocitos en menos de cinco como normal y mayor o igual de cinco como patológico. Realizaron un análisis univariado y multivariado de la frecuencia de casos con resección R0, del total solo 156 fueron operados de los cuales el 17.9% tuvieron una relación mayor de cinco. La resecabilidad fue de 59.7% en los pacientes con relación de neutrófilos linfocitos menor de cinco frente al 28.6% con la relación mayor de cinco ($p < 0.001$; OR= 3.76; IC 95% = 1.78-8.04) lo cual fue confirmado por el análisis multivariado a favor de la relación menor de cinco ($p < 0.006$; OR= 3.86; IC 95% = 1.46-10.22). Por lo tanto, concluyeron que el cociente menor de cinco al momento del diagnóstico del cáncer gástrico se correlaciona de modo significativo e independiente con una mayor frecuencia de resección tumoral R0 (9).

Chen J et al., en 2015, realizaron un metaanálisis de la asociación entre la relación de neutrófilos linfocitos y el pronóstico del cáncer gástrico, debido a su carácter controversial como valor predictivo. Al respecto, se realizó una búsqueda de información y los análisis estadísticos fueron conducidos para

calcular el Hazard ratio e intervalo de confianza del 95% para la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión, usando modelos de acuerdo a la heterogeneidad de los estudios incluidos. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica entre 2004 y 2013 sin restricciones de lenguaje, obteniéndose 13 artículos de los cuales cuatro fueron excluidos por no presentar datos suficientes para poder estimar el HR e IC del 95%. Se obtuvo nueve estudios con 3709 pacientes (36.5% clasificados como valor patológico del cociente de neutrófilos linfocitos (NLR)), los puntos de corte fueron tres en cuatro estudios, 3-4 en cuatro estudios y de cinco en un estudio. Los valores de NLR y sobrevida global (OS) en pacientes con cáncer gástrico en las 9 cohortes, con heterogeneidad (I^2 65%, $P = 0.004$) el Hazard ratio de 2.16 (IC 95%; 1.86- 2.51, $P < 0.001$) se correlacionó que pacientes con elevado NLR tuvieron menor sobrevida global. Así también, con respecto al estadio tumoral, un Hazard ratio de 1.70 (95% IC; 1.36 – 2.11 $P < 0.00001$) sugiere que los pacientes con un elevado NLR son más susceptibles de tener un estadio tumoral avanzado (III o IV). Como conclusión, se obtuvo que los niveles pre operatorios elevados de NLR asociado con pobres porcentajes en sobrevida debería tener un papel importante en los programas de cuidado y dar una mejor atención en los pacientes con cáncer (10).

Hu Z-D et al., en 2015, desarrollaron una revisión sistemática sobre el valor pronóstico del cociente de neutrófilos linfocitos para el cáncer gástrico, en base a la heterogeneidad que muestran los estudios en dicho tema. Con este objetivo, se obtuvo estudios publicados antes de junio de 2014 y la escala de

Newcastle-Ottawa fue usada para los estudios de cohorte para medir la calidad en los estudios elegidos. Sus hallazgos encontraron que la mayoría de los 20 estudios sistemáticos incluidos en esta revisión reportaron el NLR fue de ayuda para estimar la sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida libre de progresión, pero no para la supervivencia para una enfermedad específica. Además, 16 de 17 estudios concluyeron que el efecto de un mayor NLR se asocia a una peor sobrevida global, sugiriendo que NLR es de ayuda para estimar el pronóstico en cáncer gástrico, valorando la necesidad de estudios prospectivos, de seguimiento a largo plazo se deberían de realizar (11).

Grenader T et al., en 2015, realizaron un estudio retrospectivo sobre el valor predictivo de la relación neutrófilo linfocito con la enfermedad metastásica en el estadiaje laparoscópico para adenocarcinoma gástrico y de esófago. A pesar de los avances en imágenes, se obtiene un 50% de falsos negativos con respecto a enfermedad metastásica o peritoneal en pacientes sometidos a estadiaje laparoscópico con el consecuente costo económico y la morbilidad inherente a una cirugía. Se incluyó una población de estudio de 117 pacientes que se revisaron retrospectivamente, con una edad media de 66.7 años (35-85 años), 87 (74.4%) fueron varones. Entre sus hallazgos encontraron laparoscopia positiva en el 21.4% de los pacientes. El NLR fue desde 0.85 hasta 7.04 con un valor medio de 2.7 esto fue relativamente alto en pacientes con laparoscopia positiva (3.3 Vs. 2.2, $p=0.011$) la curva de ROC mostro un punto de corte de 3.28 nos da la mejor sensibilidad y especificidad para una laparoscopia positiva. Por lo tanto, un $NLR \geq 3.28$ fue un factor predictor

independiente para estadiaje laparoscópico positivo (OR 3.9, 95% IC: 1.54 – 9.86, $p=0.005$) llegaron a la conclusión que sus hallazgos sugieren que el NLR puede ser remarcable para predecir la presencia de metástasis o enfermedad peritoneal en el estadiaje laparoscópico y podría contribuir al trabajo preoperatorio estándar (12).

Gunaldi M et al., en 2015, realizaron un estudio multicéntrico para evaluar el impacto pronóstico de la relación neutrófilo linfocito en pacientes con cáncer gástrico. Por lo tanto, se incluyó como población de estudio a 245 pacientes que fueron tratados en cuatro clínicas, tomándose el NLR al momento de la admisión antes de recibir quimioterapia o radioterapia, las curvas de sobrevida fueron estimadas usando el método de Kaplan Meier siendo el 27.8% mujeres y el 72.2% varones. Entre sus hallazgos encontraron que cuando NLR fue usado como un indicador de SIR (respuesta inflamatoria sistémica) 108(44.1%) fueron SIR negativo y 137(55.9%) fueron SIR positivo, una correlación significativa con género del paciente o profundidad del tumor no fue encontrada ($p=0.768$, $p=0.277$). No obstante, se encontró correlación significativa con metástasis ganglionar y estadio de enfermedad ($p=0.001$, $p=0.017$); además, con pacientes SIR negativos y positivos se encontró una sobrevida media de 23.7 ± 6.6 (95% CI. 10.7-36.8 meses) y 14.6 ± 2.1 (95% CI, 10.4-18.9 meses), respectivamente. Llegaron a la conclusión que NLR positivo el cual es un indicador de SIR fue un marcador de peor pronóstico, por lo tanto debería ser de importancia para determinar el tipo de tratamiento que recibirá el paciente (13).

Xu A-M et al., en 2014, diseñaron un estudio prospectivo teniendo como población de estudio a 1131 casos de pacientes con cáncer gástrico, teniendo como datos la relación de neutrófilos y linfocitos preoperatorios, el resultado anatomopatológico y el tipo de cirugía realizada, con el objetivo de construir un modelo predictivo para el tratamiento. Entre sus hallazgos encontraron que los pacientes con un tumor que invade más del miometrio (pT3-4) tuvo un mayor índice de neutrófilos y linfocitos que aquellos en donde la lesión estuvo limitada al miometrio (pT1-2) ($P < 0.05$), pobremente diferenciado e indiferenciados tuvieron un mayor índice que aquellos que fueron moderados ($P < 0.05$), también con un tamaño mayor de 4 cm un índice mayor ($P < 0.01$); llegaron a la conclusión que el índice de neutrófilos linfocitos preoperatorios tiene una correlación positiva significativa con la clasificación TNM para cáncer gástrico, tamaño del tumor y profundidad de invasión ($P < 0.05$).

Empezando desde una lista de 14 características clínico patológicas como edad, sexo y índices de sangre periférica, se aplicó un SVM (support vector machine) para construir un modelo predictivo. Se encontró que el CEA (antígeno carcino embrionario) y el Ca19.9 (antígeno carbohidratado 19.9), porcentaje de linfocitos y conteo de plaquetas tuvieron una agudeza de 74.61% para indicar que los pacientes con estos cuatro parámetros elevados no eran candidatos a cirugía radical, siendo la agudeza de los otros parámetros significativamente más bajo (14).

Lee S et al., en 2013, desarrollaron un estudio prospectivo para evaluar el valor pronóstico de la relación neutrófilo linfocito en paciente con cáncer gástrico avanzado tratados con quimioterapia FOLFOX (oxaliplatino / 5 fluoracilo). Con este objetivo, se incluyó como población de estudio a 174 pacientes con cáncer gástrico avanzado a quienes les dieron quimioterapia FOLFOX con dos semanas de intervalo. Los índices de neutrófilos y linfocitos, así como la relación de plaquetas linfocitos fueron calculadas antes y después del primer ciclo de quimioterapia y su relación con características clínico patológicas como edad, sexo, invasión vascular y hacia nódulos linfáticos, CEA, Ca19.9 y tamaño del tumor fueron medidos vía chi cuadrado o prueba exacta de Fisher. Entre sus hallazgos encontraron que la normalización del índice de neutrófilos linfocitos luego de un ciclo de quimioterapia está asociada a una mejora significativa de la sobrevida libre de progresión (5.3 meses Vs. 2.4 meses) ($P < 0.001$) y sobrevida global (11.9 meses Vs. 4.6 meses) ($P < 0.001$). Además, en el análisis multivariado, los cambios en el índice de neutrófilo linfocito fue asociado con sobrevida libre de progresión (HR: 2.297, IC 95%, $p = 0.001$). Por lo tanto, llegaron a la conclusión que el índice de neutrófilo linfocito y los cambios en este son factores pronósticos independientes para la sobrevida global en paciente con cáncer gástrico tratados con quimioterapia (15).

Templeton AJ et al., en 2013, realizaron una revisión sistemática y meta análisis para evaluar el rol pronóstico de la relación neutrófilo linfocitos en tumores sólidos. Una revisión sistemática de base de datos electrónica fue realizada para identificar publicaciones que exploren la asociación de NLR y resultados

clínicos en tumores sólidos. Sobrevida global (OS) fue el resultado primario y los resultados secundarios fueron: sobrevida específica del cáncer (CSS), sobrevida libre de progresión (PSF), sobrevida libre de enfermedad (DFS). Se incluyó como población de estudio cien estudios comprometiendo 40 559 pacientes, la media de punto de corte fue de cuatro. Entre sus hallazgos encontraron que un NLR mayor que el punto de corte fue asociado con un *hazard ratio* para OS de 1.81 (95% CI=1.67 a 1.97; P<.001). Al respecto, un efecto observado en todos los subgrupos de enfermedad, sitios y estadios, los *hazard ratios* para NLR mayor del punto de corte para CSS, PFS y DFS fue 1.61, 1.63 y 2.27, respectivamente (todos P<.001). Llegaron a la conclusión que un valor alto de NLR es asociado con una sobrevida global adversa en muchos tumores sólidos, el NLR es un bio marcador fácilmente accesible y no costoso (8).

Guthrie GJK et al., en 2013, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de examinar la utilidad clínica de la relación de granulocitos linfocitos (G/L) para predecir resultados en una variedad de cánceres. Se incluyó como población 60 estudios (más de 37000 pacientes) sobre sí el G/L tiene un valor pronóstico independiente en cohortes no seleccionadas (1 estudio de más de 12000 pacientes), enfermedades operables (20 estudios, más de 4000 pacientes), pacientes con enfermedad inoperable (6 estudios, más de 1200 pacientes). Entre sus hallazgos encontraron que lo más frecuente es tener un punto de corte del cociente de neutrófilo leucocitos entre tres y cinco, con respecto a los pacientes operables tuvo valor pronóstico con un Hazard ratio de 1.4, además

en los pacientes inoperables con un Hazard ratio de 1.9, los estudios fueron realizados en más de 10 países, en particular Reino Unido, Japón, y China. Llegaron a la conclusión que en pacientes inoperables un NLR elevado es de peor pronóstico, en los pacientes operables existe evidencia débil sobre su importancia especialmente en estadios tempranos o enfermedad menos agresiva como valor predictivo independiente (16).

Jung MR et al., en 2011, realizaron un estudio con el objetivo de valorar si el cociente de neutrófilos y linfocitos es un predictor de sobrevida en pacientes con cáncer gástrico en estadios avanzados sometidos a cirugía con intención curativa. Para lo cual se reunió desde abril del 2004 hasta agosto del 2007 a 293 pacientes, 193 varones y 100 mujeres, quienes tuvieron gastrectomía con intención curativa con estadios clínicos III y IV y una vida media de 63 años (21-96 años). Asimismo, la relación neutrófilos linfocitos fue calculado del conteo de linfocitos rutinario tomado antes de la cirugía. Tomando en cuenta un punto de corte de la relación neutrófilos linfocitos en dos siendo dicotomizados en este punto y con una media de esta relación de 2.06 (0.47-19.73), y una media de seguimiento de los pacientes de 38.2 meses (4.2 – 65.5 meses). Entre sus hallazgos encontraron una relación significativa entre el cociente neutrófilo linfocito y la sobrevida global (HR = 1.609; 95% IC; P=0.006). Llegaron a la conclusión que un elevado valor del cociente neutrófilos linfocitos está relacionado con una pobre sobrevida global en estadios III y IV de cáncer gástrico siendo un parámetro de fácil acceso para poder tomar decisiones (17).

Ubukata H et al., en 2010, realizaron un estudio retrospectivo en Tokio, cuyo objetivo fue valorar el valor pronóstico de la relación del interferón gamma (Th1) con interleuquina 4 (Th2) y la relación neutrófilo linfocito como indicador pronóstico en pacientes con cáncer gástrico. Se incluyó como población de estudio a 157 pacientes (106 hombres, 51 mujeres), quienes fueron sometidos a gastrectomía curativa entre los años 1996 – 2003 en el centro médico Ibaraky, se obtuvo muestras siete días antes y 14 días después de la gastrectomía curativa para medir la relación Th1/Th2 determinado por citometría de flujo y NLR con hemocitómetro. Asimismo, se estableció como puntos de corte para Th1/Th2 en ocho y para el NLR en cinco dividiéndose a los pacientes en dos grupos de acuerdo a dichos parámetros. Entre sus hallazgos encontraron una diferencia significativa en sobrevida a los cinco años en ambos, entre los que tenían más del punto de corte con los que tenían menos que el punto de corte, tanto para Th1/Th2 y NLR. Para este último, se encontró en < 5 a 82.6%, en ≥ 5 12.7% de sobrevida a los cinco años con un $p < 0.001$. Llegaron a la conclusión que con respecto a NLR, es uno de los indicadores pronósticos más confiables antes de la cirugía, en análisis multivariado, pero NLR no tiene significancia después de la cirugía. Además, NLR indicó más diferencias significativas en tamaño del tumor que la relación Th1/Th2; por lo tanto, NLR se convierte en inválido luego de la cirugía curativa. Por otro lado, NLR puede ser un buen indicador de recurrencia o metástasis del tumor (18).

Shimada H et al., en 2010, realizaron un estudio descriptivo con el objetivo de valorar si un alto valor de NLR preoperatorio predice una pobre sobrevida en

pacientes con cáncer gástrico; se incluyó como población de estudio un total de 709 varones y 319 mujeres quienes fueron sometidos a gastrectomía, un total de 127 pacientes (12.4%) con un NLR de 4.0 o más fueron catalogados como valor alto. Entre sus hallazgos encontraron que el valor pronóstico de un alto valor de NLR junto con varios factores clínico patológicos fueron evaluados por análisis multivariado. Se obtuvo como resultado que la sobrevida a los cinco años de pacientes con un valor alto de NLR fue significativamente peor que los pacientes con un valor bajo (57% Vs. 82%, $P < 0.001$). El análisis univariado y multivariado de los factores clínico patológicos que afectan la sobrevida reveló que un alto valor de NLR, profundidad del tumor, ganglios positivos, metástasis a distancia, tipo pobremente diferenciado y alto valor de conteo de plaquetas fueron factores de riesgo significativos para reducir la sobrevida. En un análisis multivariado, luego de ajustar para el estadio tumoral, un valor alto de NLR fue un factor de riesgo independiente para reducir la sobrevida ($P = 0.003$; *hazard ratio* ajustado, 1.845; 95% intervalo de confianza, 1.236-2.747). Llegaron a la conclusión que un NLR de valor alto preoperatorio puede ser un bio marcador conveniente para identificar pacientes con pobre pronóstico luego de la resección del tumor primario (19).

Liu H et al., en 2008, desarrollaron un ensayo clínico para investigar la aplicación clínica de la relación granulocitos linfocitos (G/L). A la población de estudio se inyectaron 1×10^5 y 1×10^6 células de carcinoma pulmonar de Lewis (3LLc) dentro de los pies de 8 grupos de ratones C57BL/6 de 4 semanas de

edad separados en grupos A, B, C y D (1×10^5) y E, F, G y H (1×10^6). Para la observación de metástasis tumoral y G/L, los ratones en los grupos de A-D fueron sacrificados en los días 11, 14, 17 y 21 luego de la inoculación y los otros en los días 7, 11, 14 y 17. Entre los hallazgos encontraron que el número de granulocitos periféricos aumentan con el tiempo luego de la inoculación ($P < 0.05$) indicando que los granulocitos suprimen la actividad anti tumoral de los linfocitos consecuentemente apoyando al crecimiento tumoral, llegaron a la conclusión que la elevación de los granulocitos periféricos está asociado a crecimiento y metástasis tumoral sin embargo en el análisis multivariado no encuentra relación con peor pronóstico en este trabajo (20).

En el mismo, también se realizó un estudio retrospectivo, se incluyó como población de estudio a 62 pacientes quienes tuvieron una gastrectomía con intención curativa entre 1999 y 2003 en el hospital de Kasimugara, Tokio. Asimismo, se evaluó la correlación entre G/L con las características clínico patológicas y pronóstico en pacientes con carcinoma gástrico. La investigación determino una correlación significativa entre G/L y peso del tumor ($r=0.746$, $P < 0.05$), así como una diferencia significativa entre G/L y extensión de metástasis ($P < 0.05$). Llegaron a la conclusión que la correlación entre G/L y el estadio tumoral o metástasis tumoral podría ser usado como predictor de metástasis tumoral, pronóstico y sobrevida global en pacientes con cáncer gástrico antes de ser sometidos a una intervención quirúrgica (20).

2.2 Bases teóricas

Cáncer gástrico

Es la cuarta neoplasia maligna más frecuente y la segunda en mortalidad, el adenocarcinoma representa el 95% (21), el diagnóstico generalmente es tardío, porque, las manifestaciones clínicas son causa de la penetración neoplásica; manifestándose en el cáncer gástrico avanzado, en baja ponderal, dolor abdominal y anemia principalmente (22).

Etiopatogenia

La etiología del cáncer gástrico es multifactorial, en términos anatómopatológicos, existen dos tipos intestinal y difusa. El tipo intestinal estaría asociada a las glándulas gástricas, a los factores ambientales y dietéticos. Además, tendría una progresión escalonada los cuales serían mucosa normal, inflamación crónica y gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia intestinal llegando al cáncer, siendo un factor importante la bacteria helicobacter pylori. La tipo difusa que es indiferenciada, está asociada a peor pronóstico y un debut en edades tempranas (23).

Inflamación y cáncer gástrico

La agencia internacional para investigación en cáncer clasificó a *H. pylori* como un carcinogénico humano clase I en 1994. Esta inflamación crónica puede estar implicada en la metaplasia gástrica la cual posteriormente se podría desarrollar en un cáncer gástrico (24). Por esto, la importancia de entender las

relaciones que existen entre la respuesta inflamatoria del huésped y la respuesta de las propias células tumorales.

En la carcinogénesis, citoquinas y quimiocinas de las células tumorales pueden alterar genéticamente células epiteliales y una variedad de células “normales”, incluyendo células endoteliales formando la vasculatura tumoral, fibroblastos y células inflamatorias (linfocitos, macrófagos, mastocitos y granulocitos) construyendo un microambiente de soporte (25,26). En este microambiente, las citoquinas y quimioquinas pueden también inducir células inflamatorias y contribuir al crecimiento tumoral, progresión y metástasis (27). Por lo tanto, las células inflamatorias que se acumulan alrededor de la neoplasia maligna juegan un rol importante, es así que los neutrófilos que son los primeros en llegar al tumor liberan quimioquinas y proteasas los cuales reclutan tanto una inmunidad específica y no específica. Sin embargo, varias líneas de evidencia indican que una densidad alta de neutrófilos puede promover el crecimiento y la metástasis tumoral (28) y/o suprime la actividad linfocítica; por lo tanto, contraviniendo la respuesta inmune tumoral (29,30).

Los granulocitos en algunos tumores experimentales son citolíticos y pueden eliminar la población de células tumorales (31) y en otros, contribuyen al potencial invasivo (32,33).

Es conocido que las células T y las citoquinas producidas por las células inmunes innatas juegan un rol importante en la inmunidad anti tumoral. En el cáncer gástrico avanzado, aparentemente, existe una disminución en la actividad de las células T y la producción de citoquinas, las células T reguladoras están incrementadas en gastritis por *H. pylori* asociada a gastritis y en tejidos de cáncer gástrico, el cual regula la producción de citoquinas y la proliferación de células T efectoras (34).

Relación neutrófilos linfocitos y cáncer gástrico avanzado

Con la intención de lograr un bio marcador accesible que nos permita determinar que pacientes se beneficiarían de cirugía radical, y apoyándonos en el conocimiento sobre la respuesta inflamatoria y el cáncer se logra establecer una relación entre neutrófilos y leucocitos, los efectos de los granulocitos pueden ser considerada un arma de doble filo. La presencia de granulocitos infiltrando el tumor (TIGs) pueden llevar a un crecimiento o disminución tumoral, a pesar de la importancia de los granulocitos en la respuesta inflamatoria se cree que son raros en el microambiente tumoral, necesitando más estudios para entender mejor su accionar (35). Es así como pacientes oncológicos con granulocitosis sometidos a granuloferesis (limpiar del plasma de los granulocitos) reportan una prolongación en la sobrevida. Estas observaciones indican que la interacción entre granulocitos y linfocitos compromete la inmunidad tumoral (36).

Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer gástrico es anatómo-patológico por tanto el estudio de endoscopia digestiva alta más toma de biopsia es el procedimiento principal. Si se toma cinco biopsias la positividad es de 97%, además, la endoscopia nos indicará tamaño de lesión, forma, localización y en ojos expertos profundidad (37). La eco endoscopia nos permite evaluar la profundidad y los ganglios linfáticos con una eficacia de 60-90% y 50-95%, respectivamente. Sin embargo, para ganglios a distancia su eficacia es limitada (38). Una vez hecho el diagnóstico anatómo-patológico se realiza los estudios de diseminación y estadiaje, la tomografía de tórax y abdomen con contraste, mediante el cual el cirujano oncólogo puede determinar la posibilidad de resección radical de la lesión. Ante alguna duda se debería realizar una laparoscopia de estadiaje, la cual está propuesta como alternativa ante una examinación quirúrgica innecesaria (6), dando la oportunidad de recibir otros tipos de tratamiento.

Clasificación

Actualmente, se utiliza universalmente la clasificación TNM, propuesto por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC). Esta clasificación identifica al paciente en una etapa en el momento en que se concluye el diagnóstico clínico y se antecede con la letra "c" para clínico y luego de la cirugía radical con la letra "p" con el objetivo de establecer un tratamiento específico, hacer un pronóstico y comparar los resultados de diferentes investigadores. En este sistema, la "T" se refiere a la

profundidad del tumor: Tis carcinoma in situ tumor intraepitelial sin invadir lamina propia. T1a invade lamina propia, muscularis mucosae y T1b invade submucosa; T2 tumor invade la muscularis propia; T3 penetra la sub serosa sin invasión del peritoneo visceral o estructuras adyacentes; T4a invade la serosa (peritoneo visceral) y T4b tumor invade estructuras u órganos adyacentes. La "N" se refiere al número de ganglios con metástasis: N1, de uno a dos ganglios linfáticos regionales, N2, de 3 a 6 ganglios linfáticos regionales y N3a metástasis de 7 a 15 ganglios linfáticos regionales. N3b metástasis de 16 a más ganglios linfáticos regionales. La "M" se refiere a la metástasis a distancia, MO ausencia de metástasis y M1 la presencia de metástasis. La confluencia de estos tres parámetros nos lleva a un estadiaje clínico con el cual podemos evaluar pronóstico y tratamiento (39).

Tratamiento

Con respecto al tratamiento, se evalúa la condición del paciente, si no es operable, si el tumor es irreseccable o si tiene un cM1 es candidato de tratamientos paliativos. La cirugía radical es ofertada a pacientes operables con tumores reseccables desde un cT1a y cT1b. Un paciente cT2 o más, cualquier N se le puede ofrecer cirugía o quimioterapia neoadyuvante (23,39). Como se aprecia, el tratamiento quirúrgico es importante en el manejo del cáncer gástrico. Es necesario resaltar que la laparoscopia diagnostica es de fundamental valor para evitar laparotomías innecesarias (6). No obstante, en la realidad presente, la accesibilidad a una laparoscopia diagnostica es baja, quitando la opción de recibir quimioterapia neoadyuvante oportuna al paciente.

Por ello, existen varios estudios intentando ver el valor pronóstico de la relación leucocitos neutrófilos el cual es calculado de un hemograma que podemos encontrar bastante accesible, así de ayuda para evitar una laparotomía innecesaria o retrasar un tratamiento adecuado y oportuno.

2.3 Definición de términos básicos

Relación neutrófilo linfocito: Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos en muestra sanguínea obtenida durante los exámenes preoperatorios (15).

Punto de corte: Se establece como punto de corte el valor de cuatro, siendo alto si es mayor de 4 y bajo si es menor o igual que 4 (19).

Estadio tumoral: Se evaluará como estadio tumoral de acuerdo al comité conjunto estadounidense sobre el cáncer (AJCC por sus siglas en inglés) en su octava edición (39).

Quimioterapia neoadyuvante: Es la quimioterapia que suministra a un paciente antes del tratamiento principal (39).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

H1: El cociente neutrófilo/ linfocito preoperatorio es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital María Auxiliadora enero 2014 a diciembre 2017.

H0: No es cierto que el cociente neutrófilo/ linfocito preoperatorio es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital María Auxiliadora enero 2014 a diciembre 2017.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Cociente neutrófilo leucocito	Cociente entre número absoluto de neutrófilos sobre número absoluto de leucocitos	Cuantitativa	Número de neutrófilos / número de linfocitos	Ordinal	Alto: > 4 Bajo: ≤4	Historia clínica
Pacientes portadores de cáncer gástrico	Pacientes con confirmación anatomo patológica de cáncer gástrico	Cualitativa	Estudio anatomo patológico	Nominal	Numero	Historia clínica

Cirugía radical y paliativa	Gastrectomía total o subtotal con intención curativa es la cirugía radical mientras la cirugía paliativa está destinada a menguar los síntomas.	cualitativa		nominal	0: Gastrectomía D2 1: No gastrectomía D2 2: Cirugía paliativa	Reporte operatorio en historia clínica
Estadio tumoral	De acuerdo al estudio anatomico patológico se evalúa el grado de infiltración tumoral o metástasis ganglionar o a metástasis a distancia	Cualitativa	Según el TNM	ordinal	0: No avanzado EC IA EC IB EC IIA EC IIB 1: avanzado EC IIIA EC IIIB EC IIIC EC IV	Historia Clínica resultado de anatomía patológica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según el tipo de investigador, corresponde a un estudio observacional, por no controlar las variables en estudio.

Según el alcance es un estudio descriptivo, que genera una hipótesis de relación causal.

Según el número de mediciones, es un estudio transversal, por tomarse los datos en un momento determinado.

Según el momento de recolección de datos, es un estudio retrospectivo, porque los datos serán tomados de manera anterior al presente estudio.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Personas con diagnóstico de cáncer gástrico que son atendidas en la Red Lima sur.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, atendidos en el Hospital María Auxiliadora en el periodo 2014 a 2017.

Tamaño de la muestra

Con la finalidad de que la muestra para el estudio sea significativa, se realizó los respectivos cálculos usando la fórmula estadística para determinar la proporción poblacional:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{e^2}$$

Dónde:

n = número de pacientes necesarios

Z = Desvío estándar que corresponde a un nivel de significancia o error fijado

(α) = 1,96 para $\alpha = 0.05$

e = Error tolerable

p = prevalencia estimada según revisión bibliográfica de la variable en estudio

(estadio tumoral avanzado): 94% (19)

p = 94%

1 - p = 6%

e = 5%

Reemplazando los valores, se tuvo:

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot 94 \cdot (6)}{5^2}$$

n = 88

Muestreo o selección de la muestra

La muestra fue tomada de todos los pacientes derivados con diagnóstico de cáncer gástrico del departamento de oncología del Hospital María Auxiliadora entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2017.

Estableciéndose criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Pacientes que fueron evaluados por cáncer gástrico en el Hospital María Auxiliadora entre el 1 de enero del 2014 y el 31 de diciembre del 2017.

Criterios de exclusión

- Pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia neo adyuvante.
- Pacientes en los cuales no se podía recolectar datos por ausencias en historias clínicas.
- Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como lupus eritematoso sistémico, psoriasis, artritis, etc.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos.

- 1.º Se solicitará, al jefe de estadística del Hospital María Auxiliadora, permiso para obtener acceso a base de datos de anatomía patológica, libros de reporte operatorios e historias clínicas
- 2.º Se obtendrán los diagnósticos anatomo-patológicos de cáncer gástrico del Hospital María auxiliadora, durante el periodo de estudio comprendido

entre enero del 2014 a diciembre 2017, del departamento de patología de dicho hospital accediendo al número de historia clínica de cada paciente.

3.º Se realizará un registro de datos de las historias clínicas.

4.º Se recolectará la información recogida en las fichas de recolección de datos en una determinada base de datos para su posterior evaluación estadística.

5.º Se procesó la información en un programa estadístico, con lo cual, se obtendrá los resultados finales de la realización de la investigación.

Instrumentos de recolección y medición de variables

El instrumento que se utilizará será una ficha de recolección de datos que figura en el anexo y no requiere ser validado.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

La información obtenida de la ficha de recolección de datos será procesada en un paquete estadístico SPSS versión 25.0, con lo cual se determinarán las frecuencias y gráficos.

4.5 Aspectos éticos

El estudio se realizará bajo las aprobaciones del Comité de Ética, de la Universidad de San Martín de Porres y del Comité de Ética del Hospital María Auxiliadora. Al ser un estudio de tipo descriptivo transversal, solo se revisarán historias clínicas asignándole una codificación a cada una de ellas de tal forma que no se vea comprometida la integridad de los pacientes.

No se declarará ningún conflicto de interés.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	TIEMPO EN MESES											
	ENE	FEB	MARZ	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SET	OCT	NOV	DIC
Revisión de la literatura	X	X	X	X								
Elaboración y entrega del proyecto					X							
Aprobación del proyecto					X							
Evaluación de resultados y realización del informe preliminar												
Redacción del informe final												

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	200,00
Adquisición de software	500,00
Impresiones	200,00
Logística	300,00
Traslados	100,00
TOTAL	1300,00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Cancer today [Internet]. [citado 10 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Perú, Ministerio de Salud, Perú, Oficina General de Epidemiología. La priorización del cáncer en el Perú: documento de trabajo. Lima: Ministerio de Salud, Oficina General de Epidemiología; 2001.
3. Torres Lao, et al. La priorización del cáncer en el Perú: documento de trabajo. Ministerio de Salud, Oficina General de Epidemiología; 2001.
4. Choi AH. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol*. 2015;21(24):7343.
5. Oliveros R, Navarrera LF. Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (REGATE - Colombia). *Rev Col Gastroenterol*. 2012;27(4):6.
6. Muntean V, Mihailov A, Iancu C, Toganel R, Fabian O, Domsa I, et al. Staging Laparoscopy in Gastric Cancer. Accuracy and Impact on Therapy. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18(2):189-95.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. marzo de 2011;144(5):646-74.
8. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]*. junio de 2014 [citado 3 de agosto de 2018];106(6). Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju124>
9. Borda A, Vila J, Fernández-Urién I, Zozaya JM, Guerra A, Borda F. Valor predictivo pretratamiento del cociente neutrófilos/linfocitos circulantes sobre la posibilidad de resección R0 en el cáncer gástrico. *Gastroenterol Hepatol*. enero de 2017;40(1):1-9.
10. Chen J, Hong D, Zhai Y, Shen P. Meta-analysis of associations between neutrophil-to-lymphocyte ratio and prognosis of gastric cancer. *World J Surg Oncol [Internet]*. diciembre de 2015 [citado 19 de noviembre de 2018];13(1). Disponible en: <http://www.wjso.com/content/13/1/122>

11. 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* [Internet]. 26 de marzo de 2015 [citado 18 de noviembre de 2018];3(4). Disponible en: <http://atm.amegroups.com/article/view/5974>
12. Grenader T, Plotkin Y, Mohammadi B, Dawas K, Hashemi M, Mughal M, et al. Predictive Value of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Peritoneal and/or Metastatic Disease at Staging Laparoscopy for Gastric and Esophageal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer*. septiembre de 2015;46(3):267-71.
13. Gunaldi M, Goksu S, Erdem D, Gunduz S, Okuturlar Y, Tiken E, et al. Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5937-42.
14. Xu A-M, Huang L, Zhu L, Wei Z-J. Significance of peripheral neutrophil-lymphocyte ratio among gastric cancer patients and construction of a treatment-predictive model: a study based on 1131 cases. *Am J Cancer Res*. 1 de marzo de 2014;4(2):189-95.
15. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, Kim MC, Kim KH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. diciembre de 2013 [citado 6 de octubre de 2018];13(1). Disponible en: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-13-350>
16. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. octubre de 2013;88(1):218-30.
17. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer: N/L ratio Predicts Survival in AGC. *J Surg Oncol*. 1 de octubre de 2011;104(5):504-10.
18. Ubukata H, Motohashi G, Tabuchi T, Nagata H, Konishi S, Tabuchi T. Evaluations of interferon- γ /interleukin-4 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 1 de diciembre de 2010;102(7):742-7.
19. 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*. agosto de 2010;13(3):170-6.
20. H. Liu, T. Tabuchi AT, T. kasuga GM, K. Hiraishi MK, I. Nakada HU. The granulocyte/lymphocyte ratio as an independent predictor of tumour growth, metastasis and progression: Its clinical applications. *Mol Med Rep*. 2008;1:699-704.

21. Subirat Esquivel L, Guillén Isern D. Algunas consideraciones actuales sobre el Cáncer Gástrico. *Rev Arch Méd Camagüey*. 2011;15:400-11.
22. Boldys H, Marek TA, Wanczura P, Matusik P, Nowak A. Even Young Patients with No Alarm Symptoms Should Undergo Endoscopy for Earlier Diagnosis of Gastric Cancer. *Endoscopy*. enero de 2003;35(1):61-7.
23. Carlos GC. Actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. *Rev Médica Clínica Las Condes*. julio de 2013;24(4):627-36.
24. International Agency for Research on Cancer, International Agency for Research on Cancer, editores. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori: views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans, which met in Lyon, 7 - 14 June 1994. Lyon; 1994. 270 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; vol. 61).
25. Kenny PA, Bissell MJ. Tumor reversion: Correction of malignant behavior by microenvironmental cues. *Int J Cancer*. 10 de diciembre de 2003;107(5):688-95.
26. de Visser KE, Coussens LM. The Inflammatory Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Development. En: Dittmar T, Zaenker KS, Schmidt A, editores. *Contributions to Microbiology [Internet]*. Basel: KARGER; 2006 [citado 7 de agosto de 2018]. p. 118-37. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/92969>
27. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*. febrero de 2001;357(9255):539-45.
28. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. diciembre de 2002;420(6917):860-7.
29. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol*. 1 de enero de 1985;134(1):230.
30. el-Hag A, Clark RA. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 de octubre de 1987;139(7):2406-13.
31. Di Carlo E. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophils in antitumor reactions. *Blood*. 15 de enero de 2001;97(2):339-45.
32. Aeed PA, Nakajima M, Welch DR. The role of polymorphonuclear leukocytes (PMN) on the growth and metastatic potential of 13762nf mammary adenocarcinoma cells. *Int J Cancer*. 15 de noviembre de 1988;42(5):748-59.

33. Welch DR, Schissel DJ, Howrey RP, Aeed PA. Tumor-elicited polymorphonuclear cells, in contrast to «normal» circulating polymorphonuclear cells, stimulate invasive and metastatic potentials of rat mammary adenocarcinoma cells. Proc Natl Acad Sci. 1 de agosto de 1989;86(15):5859-63.
34. Tsujimoto H, Ono S, Ichikura T, Matsumoto Y, Yamamoto J, Hase K. Roles of inflammatory cytokines in the progression of gastric cancer: friends or foes? Gastric Cancer. noviembre de 2010;13(4):212-21.
35. Liu. It is possible that tumour-infiltrating granulocytes promote tumour progression. Oncol Rep [Internet]. 5 de junio de 2009 [citado 25 de julio de 2018];22(01). Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/or/22/1/29>
36. Liu. The granulocyte/lymphocyte ratio as an independent predictor of tumour growth, metastasis and progression: Its clinical applications. Mol Med Rep [Internet]. 2008 [citado 25 de julio de 2018]; Disponible en: http://www.spandidos-publications.com/mmr/article.jsp?article_id=mmr_1_5_699
37. Tajiri H, Doi T, Endo H, Nishina T, Terao T, Hyodo I, et al. Routine Endoscopy Using a Magnifying Endoscope for Gastric Cancer Diagnosis. Endoscopy. octubre de 2002;34(10):772-7.
38. Blancas J. D la torre A. Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. Diagnóstico. rev gastroenterol Mex. 2010;75(2):0-242.
39. Ajani JA, Farjah F, Cancer FH, Johung KL, Paluri RK. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. Gastric Cancer. 2018;115.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipos y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>COCIENTE NEUTRÓFIL O/ LINFOCITO PREOPERAT ORIO COMO FACTOR ASOCIADO A ESTADIO TUMORAL AVANZADO EN CÁNCER GÁSTRICO HOSPITAL MARIA AUXILIADOR A 2014-2017</p>	<p>¿Cuál es el valor pronostic o del cociente neutrófilo/ linfocito preoperat orio en cáncer gástrico avanzado en el Hospital María Auxiliador a enero 2014 a diciembre 2017?</p>	<p>Objetivo general Establecer si el cociente neutrófilo / linfocito preoperatorio es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital María Auxiliadora enero 2014 a diciembre 2017</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar el cociente neutrófilo linfocito preoperatorio en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el hospital María Auxiliadora enero 2014 diciembre 2017</p> <p>Establecer el estadio tumoral posoperatorio en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el hospital María Auxiliadora enero 2014 diciembre 2017</p>	<p>H1: El cociente neutrófilo/ linfocito preoperatorio es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital María Auxiliadora enero 2014 a diciembre 2017.</p> <p>H0: No es cierto que el cociente neutrófilo/ linfocito preoperatorio es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital María Auxiliadora enero 2014 a diciembre 2017.</p>	<p>El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio de tipo cuantitativo en donde el investigador no controla las variables por tanto es observacional, al generar una hipótesis de relación causal es descriptivo, al recolectar la información una sola vez y de historias clínicas es transversal y retrospectivo respectivamente.</p>	<p>Población Estudio</p> <p>Pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico atendidos en el Hospital María Auxiliadora en el periodo enero del 2014 a diciembre del 2017</p> <p>Muestra -Tamaño de muestra</p> <p>La muestra fue tomada de todos los pacientes derivados con diagnóstico de cáncer gástrico al departamento de oncología del Hospital María Auxiliadora entre el 1 de enero del 2014 y el 31 de diciembre del 2017. Estableciéndose criterios de selección:</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes que fueron evaluados por cáncer gástrico en el Hospital María Auxiliadora entre el 1 de enero del 2014 y el 31 de diciembre del 2017.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes que recibieron</p>	<p>Ficha de recolección de datos (Instrumento) para registrar los datos pertinentes (estadio tumoral, tipo de cirugía)</p>

		<p>Comparar el cociente neutrófilo linfocito preoperatorio con el estadio tumoral en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el hospital María Auxiliadora enero 2014 diciembre 2017</p>			<p>quimioterapia o radioterapia neoadyuvante.</p> <p>Pacientes en los cuales no se podía recolectar datos por ausencias en historias clínicas.</p> <p>Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como lupus eritematoso sistémico, psoriasis, artritis, etc.</p> <p>La información obtenida y recogida en una base de datos será procesada en un paquete estadístico SPSS versión 25.0 con lo cual se determinarán las frecuencias y gráficos.</p>	
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

