

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD MÉDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NO. 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**“MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN TUMORES PRIMARIOS DE OVARIO”
(R-2019-3504-009)**

PRESENTA

Dr. Mario Alberto Natera Arango.

ASESORA DE TESIS

Dra. Verónica Gutiérrez Osorio.

CIUDAD DE MEXICO, ENERO DEL 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS.

MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN TUMORES PRIMARIOS DE OVARIO. R-2019-3504-009

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ.
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.

DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD.

DR. JUAN ANTONIO GARCÍA BELLO.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

DRA. VERÓNICA GUTIERREZ OSORIO.
TUTORA.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3504** con número de registro **17 CI 09 002 136** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Viernes, 15 de febrero de 2019.**

DRA. VERONICA GUTIERREZ OSORIO
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN TUMORES PRIMARIOS DE OVARIO.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2019-3504-009

ATENTAMENTE


ROSA MARÍA ARCE HERRERA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar agradezco a los médicos involucrados en el proceso y culminación de este trabajo de tesis, a la Dra. Verónica Gutiérrez Osorio, mi tutora, por confiar en mi, y al Dr. Juan Antonio García Bello por su apoyo y su siempre oportuno consejo.

Gracias a la Dra. Verónica Quintana Romero, por el respaldo incondicional que me brindó a mi y a todos mis compañeros.

Agradezco a Dios la oportunidad de estar aquí, haber conocido a excelentes médicos, y ser parte de la maravillosa y humana labor que llevan a cabo día a día, fue una experiencia increíble.

Gracias a mi madre Gisela por su infinito amor y paciencia, a mi padre Mario Antonio por ser el mejor ejemplo para mí, todos mis logros siempre serán gracias a ustedes.

A mi esposa Nayeli por su apoyo incondicional, sin ti no estaría aquí, siempre te voy amar.

A mi hijo Mauro por enseñarme lo importante de la vida.

A mis hermanos menores Ángel y César, espero ser un buen ejemplo para ustedes, que sigan el camino que decidan y nunca se rindan.

Agradezco a todos mis maestros en mi largo proceso de formación, por su dedicación, su conocimiento y el amor a la docencia, sin ellos los nuevos médicos no seríamos lo que somos.

GRACIAS.

TABLA DE CONTENIDO.

Identificación De Los Autores.....	6
Resumen.....	7
Planteamiento Del Problema.....	16
Justificación.....	17
Objetivo General.....	18
Objetivos Específicos.....	18
Hipótesis.....	19
Material Y Métodos.....	19
Criterios De Selección.....	19
Criterios De Inclusión.....	19
Criterios De Exclusión.....	19
Criterios De Eliminación.....	20
Criterios De Inclusión.....	20
Criterios De Exclusión.....	21
Criterios De Eliminación.....	21
Aspectos Estadísticos.....	22
Análisis Estadístico.....	22
Tamaño De La Muestra.....	22
Definición Y Operacionalización De Las Variables.....	24
Plan De Trabajo.....	28
Aspectos Éticos.....	29
Recursos, Financiamiento Y Factibilidad:.....	30
Recursos Humanos Con Experiencia.....	30
Recursos Materiales.....	30
Infraestructura.....	30
Recursos Financieros.....	30
Factibilidad:.....	30
Cronograma de actividades.....	31
Resultados.....	32
Discusión.....	34
Conclusiones.....	35
Referencias Bibliográficas.....	36
Anexos.....	39

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES

Investigador principal:

Nombre: Dra. Verónica Gutiérrez Osorio
Área de adscripción: HGO 3 CMN La Raza
Domicilio: Av. Vallejo s/n Esq. Antonio Valeriano, Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.
Teléfono: 57245900
Correo electrónico: verinica4023@gmail.com
Área de Especialidad: Anatomía Patológica

Matrícula: 11156082

Investigador asociado:

Nombre: Dr. Mario Alberto Natera Arango
Área de adscripción: Residente 3er año / HGO 3 CMN La Raza
Domicilio: Av. Vallejo s/n Esq. Antonio Valeriano, Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.
Teléfono: 5583434955
Correo electrónico: natera86@gmail.com
Área de Especialidad: Ginecología y Obstetricia

Matrícula: 99349272

Unidad donde se realizó el proyecto

Unidad: UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, CNM La Raza
Delegación: D. F. Noroeste.
Dirección: Av. Vallejo s/n Esq. Antonio Valeriano, Col. La Raza, Azcapotzalco.
Ciudad: Ciudad de México.

RESUMEN.

Antecedentes: Los tumores de tracto genital femenino representan en el mundo una quinta parte de los tumores de la mujer, y corresponde el tercer lugar al tumor primario del ovario en países industrializados. En México la neoplasia maligna de ovario ocupa el cuarto lugar como causa de defunciones por tumores ginecológicos. La presencia del CA.125 posee una sensibilidad entre 61% y 90% para la distinción de masas benignas y malignas, mientras que la especificidad varía entre 35% y 91%, esto junto con el estudio de marcadores inflamatorios podría predecir la presencia de cáncer ovárico.

Objetivo: Comparar las concentraciones de marcadores de inflamación en las pacientes con tumores primarios de ovario malignos vs las pacientes con tumores primarios de ovario benignos.

Material y método: Estudio longitudinal, retrospectivo, retrolectivo, observacional, analítico (casos y controles), de los reportes de biopsias realizadas en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, CNM La Raza en el periodo comprendido entre Enero de 2017 y Diciembre de 2019 por tumor primario de ovario. Se identificaron los casos (pacientes con tumor maligno) y los controles (pacientes cuyo tumor NO fue maligno); se buscó la biometría hemática inmediata previa y se compararon las relaciones neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos, así como las concentraciones de CA 125 en ambos grupos. Se usaron frecuencias, proporciones, medidas de tendencia central y dispersión, pruebas t de student y U de Mann Whitney con paquete estadístico SPSS V20.0, considerando significativos valores de $p < 0.05$

Resultados: Para población general se tuvo índice neutrófilos/linfocitos con mediana de 2.04 (Q 25-75 de 1.45 – 3.38), índice neutrófilos plaquetas con mediana de 0.20 (Q 25-75 de 0.16 – 0.26), Ca125 mediana de 37.81 (Q 25-75 de 17.85 – 154.23) y edad con media de 48.05 (DE 16.52). El índice Neutrófilos/Plaquetas y el Ca 125 fueron significativamente mayores en el grupo con tumores malignos.

Conclusiones: El índice Neutrófilos/Plaquetas y el CA 125 fueron significativamente mayores en las pacientes con tumores malignos de ovario. Es necesario el uso de otras herramientas diagnósticas para el manejo de las pacientes con esta patología.

Palabras Clave: Cáncer de ovario, neutrófilos, plaquetas, linfocitos, carcinogénesis, histopatología, prevención, detección, marcadores de inflamación.

MARCO TEÓRICO

De acuerdo a datos registrados en el Institute of Health and Metrics Evaluation, la prevalencia de cáncer de ovario en 2016 fue de 21.43 casos por cada 100,000 mujeres, con una tasa de mortalidad de 4.5 muertes por cada 100,000 mujeres; para México en el mismo año se estimó una prevalencia de 22.21 casos por cada 100,000 mujeres con una tasa de mortalidad de 3.89 muertes por cada 100,000 mujeres. En el mundo se diagnostican cerca de 205,000 nuevos casos de carcinoma epitelial de ovario, de los cuales mueren 125,000 mujeres por año, con predominio en países europeos, EUA y Canadá; seguidos por México, Colombia, Uruguay y Australia; en tercer lugar, se encuentran Brasil y Argentina; y es menos común en los países africanos y del sur de Asia.²

Vargas-Hernández y cols., reportan que en México el carcinoma epitelial de ovario es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico.^{1, 20, 21}

Estas cifras son similares a las reportadas en Estados Unidos, de tal forma que se estima que se producen 22,280 casos nuevos y 14,240 muertes por cáncer de ovario.

El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial entre las mujeres y es responsable de más muertes por año que cualquier otra enfermedad maligna ginecológica.^{1, 5, 17}

Sin embargo, cuando la enfermedad se detecta en la etapa temprana, tiene un pronóstico significativamente mejor y una tasa de supervivencia de 5 años que se acerca al 90%.⁷

El cáncer epitelial de ovario ocurre en cerca de 90% de los casos y sólo 10% corresponde a los originados de células germinales, y a los de origen de células de los cordones sexuales y del estroma del ovario.⁴

La causa y mecanismo del cáncer hereditario son los espermatozoides de los padres. Una vez heredado el cáncer, el individuo heredado se convierte en

portador y lo transmitirá a su descendencia, de acuerdo con las leyes mendelianas, dependiendo del carácter dominante o recesivo del gen alterado causante del cáncer.¹⁴

Su causa principal es la mutación de los genes oncosupresores BRCA1 del cromosoma 17 o el BRCA2 del 13. El primero de estos genes se expresa en la mama y el ovario, por tratarse de un gen oncosupresor. ¹⁴

De los factores de riesgo, se han logrado identificar los siguientes:

- Antecedentes familiares de cáncer de ovario
- Nivel socioeconómico medio-alto
- Ginecoobstétricos (nuliparidad, infertilidad y consumo de fármacos estimulantes de la ovulación)
- Raza blanca
- Dieta rica en grasas y obesidad
- Ovarios poliquísticos
- Antecedentes personales de cáncer de mama, colon o del endometrio
- Exposición al asbesto, talco o radiaciones
- Migración de células limítrofes
- Baja concentración de selenio unido a proteínas. ¹⁴

Se ha estudiado que el aumento de la edad es un fuerte factor de riesgo para el cáncer en general y se relaciona con la disminución de los linfocitos.¹¹

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés) y la Sociedad de Oncología Ginecológica (SGO, por sus siglas en inglés) en el año 2017 establecieron que el hecho de tener antecedentes personales y familiares detallados para el cáncer de mama, ginecológico y de colon facilita la clasificación de las mujeres según su riesgo (riesgo promedio o alto) de desarrollar cáncer de ovario epitelial.¹⁹

Debido a la ubicación anatómica dentro de la cavidad peritoneal, el cáncer de ovario puede ser muy avanzado o incluso distante metastásico antes de que el paciente experimente los síntomas. Además, estos síntomas a menudo son inicialmente vagos e inespecíficos, y pueden simular una variedad de afecciones benignas.⁵

El diagnóstico clínico del cáncer de ovario se realiza principalmente con la ayuda de los hallazgos radiológicos, los síntomas clínicos, el examen físico y la detección de marcadores tumorales.¹⁷

Las mujeres comúnmente informan síntomas antes del diagnóstico de cáncer de ovario, como edema, aumento de tamaño abdominal, dolor pélvico y síntomas urinarios que pueden ser más indicativos de cáncer de ovario en lugar de causas benignas. Sin embargo, es difícil distinguir los síntomas del cáncer de aquellos asociados con masas benignas.^{5, 17}

En el caso de las masas ováricas, los estudios preoperatorios para intentar establecer el potencial maligno de la masa incluye:

- a) Marcadores tumorales
- b) Evaluación ecográfica
- c) Tomografía computarizada y/o imagenología por resonancia magnética.¹⁰

La técnica más utilizada es el análisis intraoperatorio de la sección congelada (FS, por sus siglas en inglés) del tumor.¹⁰

La sección congelada, es un procedimiento realizado en un laboratorio de patología para realizar un análisis microscópico rápido y decidir el potencial maligno de un tejido.

Se ha descrito que los valores de concentración de hemoglobina son más bajos en las pacientes con cáncer de ovario, lo anterior se puede asociar al estado catabólico del cáncer.¹⁸

Dado que es casi imposible distinguir entre los tumores ováricos benignos (cistoadenoma seroso, cistoadenoma mucinoso) y el cáncer epitelial de ovario antes de la operación, este hallazgo significativo puede cambiar la forma en que los médicos abordan a los pacientes con masas anexiales.¹⁸

El estándar de oro para el diagnóstico diferencial de masas anexiales es la cirugía.¹³

La evidencia de varios ensayos clínicos controlados aleatorios ha establecido una cirugía de reducción de tumores seguida de un tratamiento con un régimen de combinación de platino-paclitaxel como tratamiento de primera línea para el cáncer de ovario avanzado, con tasas de respuesta de más del 80%.^{3,16}

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, por sus siglas en inglés) ha establecido varios factores predictivos de supervivencia para pacientes con Cáncer de Ovario Epitelial (COE), incluida la edad en el momento del diagnóstico, el estadio, grado histológico, tumor residual, ascitis, el estado de rendimiento (PS, por sus siglas en inglés) y el antígeno de cáncer de suero 125 (CA-125).¹⁶

Antes de la operación, las herramientas estándar para detectar el Cáncer de Ovario son la ecografía pélvica y la medición de los niveles de CA-125, que podrían combinarse con el estado menopáusico para calcular el índice de riesgo de malignidad.¹³

El CA-125 también conocido como mucina 16 (muc 16), es una glucoproteína transmembrana derivada del epitelio de origen celómico y mülleriano. Los dominios de la membrana extracelular del CA-125 se unen a los anticuerpos para hacer la cuantificación de los niveles para uso clínico.⁹

A pesar de su amplio uso, el CA-125 tiene una limitación conocida en términos de su rendimiento diagnóstico, particularmente para la enfermedad en etapa temprana.⁸

Pepin K. y cols, reportan que el valor predictivo positivo de CA-125 en mujeres con una masa anexial va de 35% a 91%, y el valor predictivo negativo varía entre 67% y 90%. La sensibilidad de este para distinguir entre masas benignas y malignas varía entre 61% y 90%, mientras que la especificidad varía entre 35% y 91%.⁹

Sin embargo, en varios estudios se ha informado que está elevado hasta en un 47% de las mujeres con cáncer de ovario en etapa temprana, pero puede estar elevado en una proporción de 80 a 90% de los pacientes con enfermedad en etapa avanzada.⁸

Además del CA-125, se han estudiado diversos marcadores en la detección temprana del cáncer de ovario como son:

- Fragmentos de citoqueratina soluble
- Calicreína humana sérica
- Citoquinas séricas
- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés)
- Dímero D en plasma.⁷

La proporción de neutrófilos / linfocitos (NLR, por sus siglas en inglés) y la proporción de plaquetas / linfocitos (PLR, por sus siglas en inglés) son marcadores simples y fáciles de calcular que se pueden usar como marcadores predictivos en el cáncer y las patologías pre malignas.^{10, 12}

La inflamación tiene un papel primordial con respecto a la presencia de cáncer, pues durante el desarrollo de esta patología las células cancerosas producen diversas citoquinas y quimiocinas, como el factor estimulante de colonias de granulocitos, interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral α , que conducen a la leucocitosis y la neutrofilia.⁶

De esta forma, la respuesta inflamatoria contra las células tumorales puede provocar un daño irreversible en el ADN al inhibir la apoptosis de las células de cáncer de ovario y desencadenar la angiogénesis. Se ha demostrado que este

proceso permite que el tumor crezca constantemente, invada el tejido cercano y posteriormente se propague a otros sitios en el cuerpo.^{6,18}

Los neutrófilos y los linfocitos desempeñan diferentes funciones en la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos activados producen factores angiogénicos y de crecimiento relacionados con la progresión tumoral.⁶

El tromboembolismo venoso (TEV) complica el curso del tratamiento de hasta el 25% de los pacientes con cáncer de ovario, además de ser un factor de mal pronóstico para las pacientes portadoras de la enfermedad.^{3, 5}

Se ha informado que la tasa de trombocitosis preoperatoria en el cáncer de ovario epitelial primario (COEP) varía entre 31 y 42%. La trombocitosis se ha relacionado con un mal pronóstico en los pacientes con carcinoma esofágico y colorectal, lo que sugiere que las plaquetas pueden tener un papel directo en la progresión tumoral.^{3, 4,5}

Aunque el mecanismo subyacente del aumento del recuento de plaquetas no se conoce bien, se ha sugerido que el aumento de la trombopoyetina hepática es uno de los contribuyentes.¹⁷

Las plaquetas participan activamente en el crecimiento de las células del cáncer de ovario y el cambio en el recuento de plaquetas en sí puede controlar el crecimiento del tumor en los cánceres de ovario.

La disminución del recuento de plaquetas con anticuerpos antiplaquetarios previene el crecimiento del cáncer de ovario y el aumento del recuento de plaquetas mediante la transfusión de plaquetas aumenta el tamaño del tumor.

Los estudios moleculares han ofrecido un posible mecanismo para la trombocitosis en el avance del crecimiento del tumor. Tumor derivado de interleucina-6 aumenta la trombopoyetina hepática, que estimula los megacariocitos de la médula ósea y la producción de plaquetas de TGF- β 1, que a su vez activa la vía de proliferación TGF- β 1 / smad en células tumorales.⁵

Una vez activadas, las plaquetas ofrecen protección de células tumorales y potencian el crecimiento vascular y tumoral. ⁴

Existen diversos estudios en donde la agresividad actual del tumor de trombocitosis se correlacionó con pronósticos rápidos y altas tasas de recurrencia y se corroboró que NLR aumentó en los cánceres de ovario epitelial y se correlaciona con resultados clínicos adversos. ⁷

En una primera revisión sistemática realizada por Yang Z y cols. realizada en 2017 que se centra en el valor pronóstico de la NLR en pacientes con COE, en comparación con la NLR baja, la NLR elevada se asoció con peor supervivencia libre de progresión y supervivencia global. ¹⁶

Se evaluaron específicamente los marcadores inflamatorios y se encontró que LMR, junto con NLR y PLR, podría predecir la presencia de EOC. ¹⁷

En un estudio de análisis de varianza, se encontró que los tumores con estadio y grado más altos se asociaron con un NLR más alto que, a su vez, predijo una supervivencia más pobre. ¹¹

Los niveles de NLR también se asociaron con factores epidemiológicos, los factores que aumentan el riesgo de cáncer de ovario se asociaron con una NLR más alta y los factores que disminuyen el riesgo con una NLR más baja. Yildirim M., y cols., en el 2015 concluyeron que de un total de 306 pacientes con masas anexiales los valores preoperatorios de NLR y PLR fueron significativamente más altos en el grupo de cáncer de ovario. ¹⁸

Los pacientes con cáncer avanzado generalmente muestran un aumento de neutrófilos y una disminución de los niveles de linfocitos en la sangre, lo que permite usar la NRL como uno de los marcadores más fáciles y efectivos de la inflamación crónica y la supresión inmunitaria asociada en estos pacientes. ¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia del cáncer de ovario a pesar de no corresponder a una de las más altas, se posiciona en cuarto lugar de letalidad por tumores ginecológicos.

La etapa del diagnóstico del Cáncer de Ovario Epitelial se considera el marcador pronóstico más importante y aproximadamente el 70% de las mujeres con cáncer de ovario se diagnostican en Etapa III o IV. Se ha observado que las pacientes diagnosticadas en la etapa I-II tienen una tasa de supervivencia general de 5 años del 91%. Desafortunadamente, no se han identificado modalidades de detección y/o tamizaje efectivas, dando como resultado la detección tardía de la patología, lo cual otorga una supervivencia global de 44 años para las pacientes portadoras de esta enfermedad.

Sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente para la evaluación de biomarcadores accesibles y fácilmente evaluables para la clasificación de los subgrupos de mujeres con cáncer de ovario que se beneficiarán con el tratamiento antiangiogénico.

Existe evidencia que sugiere que la proporción de neutrófilos a linfocitos y la proporción de plaquetas a linfocitos son marcadores con alta disponibilidad y simplicidad para su obtención e interpretación, sin embargo existe escasez de datos respecto a la influencia pronóstica de la respuesta inflamatoria sistémica en el cáncer de ovario, así también los datos reportados son contradictorios sobre el papel de la NLR y la PLR para distinguir masas ováricas benignas de malignas.

Derivado de lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Son significativamente diferentes las concentraciones de los marcadores de inflamación entre pacientes con tumores primarios de ovario malignos vs benignos?

JUSTIFICACIÓN

Las mediciones séricas de algunos biomarcadores, incluidos el CA-125, albúmina, hemoglobina y niveles plaquetarios, linfocitos y neutrófilos se han convertido en posibles predictores preoperatorios del resultado en tumores primarios de ovario.

El CA-125, se expresa de manera significativa en la mayoría de los tumores epiteliales ováricos, pero también en el epitelio normal del sistema reproductor femenino.

Se ha observado que el recuento de monocitos de la sangre periférica tiene una asociación con la densidad de los macrófagos asociados a tumores, lo que crea un microambiente favorable para el desarrollo de cáncer.

Para el cáncer de ovario, la NLR medida antes del diagnóstico puede identificar casos con lecturas negativas de CA125, siendo más sensible que el CA125 para predecir la supervivencia.

Sin embargo, debido a la falta de biomarcadores confiables, sensibles y específicos que faciliten la diferenciación entre tumores ováricos malignos y benignos antes de someterse a una cirugía, se propone la realización de este protocolo de investigación.

Por lo anterior, no se han estandarizado biomarcadores específicos para lo anterior como parte del algoritmo de diagnóstico de rutina para el Cáncer de Ovario Epitelial. Por lo tanto, la identificación de biomarcadores precisos, confiables y pronósticos es clave para la mejora de los resultados y la supervivencia del paciente.

OBJETIVO GENERAL

Comparar las concentraciones de los marcadores de inflamación entre pacientes con tumores primarios de ovario malignos vs benignos.

Objetivos específicos:

- Comparar la **relación neutrófilos/linfocitos** sérica en las pacientes con tumores primarios de ovario malignos vs las pacientes con tumores primarios de ovario benignos
- Comparar la **relación plaquetas/linfocitos** sérica en las pacientes con tumores primarios de ovario malignos vs las pacientes con tumores primarios de ovario benignos
- Comparar la concentración sérica de **CA125** sérica en las pacientes con tumores primarios de ovario malignos vs las pacientes con tumores primarios de ovario benignos.

HIPÓTESIS

Las concentraciones de los marcadores de inflamación entre pacientes con tumores primarios de ovario malignos vs benignos son significativamente diferentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño: estudio longitudinal, observacional, retrolectivo, descriptivo, comparativo.

Lugar del estudio: UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, CNM La Raza.

Universo de trabajo: Registros clínicos de pacientes derechohabientes del IMSS atendidas por tumor primario de ovario, con diagnóstico histopatológico realizado entre enero de 2015 y diciembre de 2017 en el servicio de anatomía patológica de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, CNM La Raza.

Criterios de selección

Para los casos se tomaron en cuenta aquellas quienes el resultado histopatológico reveló malignidad; los controles correspondieron a pacientes con las mismas características pero en quienes el resultado de la revisión histopatológica reveló una lesión benigna.

Para los casos:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer ovárico realizado por el Servicio de Patología de esta UMAE.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con lesiones inflamatorias de ovario y no tumorales.
- Diagnóstico previo o actual de otro tipo de cáncer (salpínges, pulmón, mama, páncreas, hígado y/o colon)
- Pacientes embarazadas o que se encuentren lactando
- Patología de origen no neoplásico (cirrosis crónica, hepatitis) que altere directamente los resultados de biometría hemática y CA125.
- Antecedente de Infección del tracto genital el día de la toma de los mediadores de inflamación.
- Pacientes con datos incompletos para los biomarcadores incluidos en el protocolo.

Criterios de eliminación

- Datos incompletos del expediente clínico

Para los controles:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico lesión benigna realizado por el

Servicio de Patología de esta UMAE.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con lesiones inflamatorias de ovario y no tumorales.
- Diagnóstico previo o actual de otro tipo de cáncer (salpínges, pulmón, mama, páncreas, hígado y/o colon)
- Pacientes embarazadas o que se encuentren lactando
- Patología de origen no neoplásico (cirrosis crónica, hepatitis) que altere directamente los resultados de biometría hemática y CA125.
- Antecedente de Infección del tracto genital el día de la toma de los mediadores de inflamación.
- Pacientes con datos incompletos para los biomarcadores incluidos en el protocolo.

Criterios de eliminación:

- Datos incompletos del expediente clínico.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS:

Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva se usaron en las variables cualitativas frecuencias y proporciones y para las cuantitativas medias con desviaciones estándar o medianas con rangos e intervalos intercuartiles según su distribución”.

Para el análisis bivariado (en dos grupos) se usaron prueba t de student o U de Mann Whitney para comparar las variables cuantitativas en ambos grupos, según la distribución de los datos.

Se usará paquete estadístico SPSS versión y se consideraron significativos valores de p menores a 0.05.

Tamaño de la muestra:

Dado que cada año se atienden en el Servicio de Patología de la UMAE aproximadamente 1800 pacientes con la condición a estudiar, que no sabemos a ciencia cierta la proporción de éstos cuyo resultado es una neoplasia maligna y que calcular una proporción del 50% nos daría el mayor tamaño de muestra posible para esta población finita, con una precisión del 95%, aplicamos la fórmula para proporciones para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Disponible en: <http://www.berrie.dds.nl/calcss.htm>, siendo el resultado estudiar a 317 pacientes, de las cuales 105 van a ser casos y 210 controles.

Si la población que deseamos estudiar es **INFINITA**, y deseamos saber cuántos individuos del total tendremos que estudiar, la respuesta sería:

Seguridad:	95%
Precisión:	5%
Proporción esperada al 0.059%	0.0003

Si no tuviéramos ninguna idea de dicha proporción utilizaríamos el valor de $p=0.5$ (50%), que maximiza el tamaño muestral.

Formula:
$$\frac{Z \alpha^2 * p * q}{d^2}$$

Donde:

$Z \alpha^2 =$	1.96^2	(Ya que la seguridad es del 95%)	
$p =$	0.0003	Proporción esperada, en este caso será:	0.0003
$q =$	0.9997	En este caso sería $1-p$	
$d =$	0.01	Precisión (en este caso deseamos un)	1%

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.0003 \cdot 0.9997}{0.01} = ?$$

$$n = \frac{3.8416 \cdot 0.0003 \cdot 0.9997}{0.0001} = ?$$

$$n = \frac{0.001152134}{0.0001} = 11.52$$

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES DE INTERÉS				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Tipo de tumor ovárico	<p>Los tumores benignos son aquellos que se encuentra en una zona bien localizada con probabilidad de terapia quirúrgica, ya que no ha dado lugar a implantes secundarios.</p> <p>Los tumores malignos son aquellos que pueden infiltrar las estructuras adyacentes, destruyéndolas o dando lugar a metástasis. (24)</p>	Dato obtenido del resultado histopatológico definitivo.	Cualitativa Nominal.	<p>1 = Benigno.</p> <p>2 = Maligno.</p>

<p>Relación Neutrófilos/ Linfocitos.</p>	<p>Los leucocitos son las células nucleadas de la sangre; incluyen a los neutrófilos segmentados y en banda, monocitos, eosinófilos y basófilos que forman parte de la inmunidad innata de cada individuo. Los neutrófilos son leucocitos polimorfonucleares, corresponden a las principales células fagocíticas encontradas en sangre periférica; correspondiéndose con un 50-70% del total de células de la serie blanca. (25, 26)</p>	<p>Niveles obtenidos de la medición para la relación neutrófilos/linfocitos en la biometría inmediata previa realizada a la paciente en sus estudios preoperatorios.</p>	<p>Cuantitativa Continua.</p>	<p>Valor de relación Neutrófilos/ Linfocitos.</p>
---	--	--	-------------------------------	---

<p>Relación Neutrófilos/Plaquetas.</p>	<p>Los neutrófilos son leucocitos polimorfonucleares, corresponden a las principales células fagocíticas encontradas en sangre periférica; correspondiéndose con un 50-70% del total de células de la serie blanca. Las plaquetas son partículas celulares esenciales para el normal desarrollo de la hemostasia y cumplen un rol protagónico en los desórdenes tanto trombóticos como hemorrágicos. ^(26,27)</p>	<p>Niveles obtenidos de la medición para la relación neutrófilos/plaquetas en la biometría inmediata previa realizada a la paciente en sus estudios preoperatorios.</p>	<p>Cuantitativa continua.</p>	<p>Valor de relación Neutrófilos/Plaquetas.</p>
<p>Antígeno de cáncer de suero 125 (CA125).</p>	<p>Glucoproteína de alto peso molecular que se eleva comúnmente en los tumores ováricos epiteliales o del epitelio celómico no mucinosos. ⁽²⁸⁾</p>	<p>Resultados obtenidos tras la realización del estudio de laboratorio para concentración de CA125 inmediata previa a la realización de la biopsia.</p>	<p>Cuantitativa continua.</p>	<p>Valor de concentración de CA125.</p>

VARIABLE DESCRIPTORA				
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento actual expresada en Años, Meses y Días. ⁽²⁹⁾	La obtención de esta variable se hizo mediante la revisión de la hoja de Historia Clínica la cual se obtuvo del expediente, pertenecientes a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección mencionados previamente, también se llenó una ficha de recolección de la información.	Cuantitativa Discreta.	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico.

PLAN DE TRABAJO

Previa autorización por el Comité de ética en Investigación y el Comité Local de Investigación de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, CNM La Raza los doctores Gutiérrez y Natera procedimos a la recolección de datos a partir de registros de patología y registros clínicos disponibles de aquellas pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se recopilaron los datos de todos los pacientes en protocolo de estudio de tumor ovárico que contaban con estudio histopatológico en un periodo de Enero de 2017 a Diciembre de 2019. Se corroboró el diagnóstico histopatológico por la Dra. Osorio, para realizar la categorización para el estudio (benigno y maligno) mediante la clasificación de tumores de ovario de la OMS.

Posteriormente se buscó la biometría hemática completa inmediata previa a la realización del estudio histopatológico y se realizó la captura de los datos en la hoja de recolección, se pasó la información a una base de datos en Microsoft Office Excel, y de SPSS y por ultimo se realizó el análisis, se determinaron los resultados, discusión y conclusiones de los mismos en este trabajo de investigación.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como investigación sin riesgo ya que se trata de revisión retrospectiva de expedientes.

Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Los pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, se espera que los resultados nos permitan conocer mejor la enfermedad. Dado que se trata de un estudio sin riesgo por ser únicamente evaluación de registros clínicos cuidando la confidencialidad de las participantes, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta exprofeso para tal fin.

Dado que se trata de un estudio de revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardara de manera estricta y dada la complejidad para la obtención del consentimiento informado, se solicitó y autorizó por los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud. La muestra se eligió de forma aleatoria.

Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:

Recursos humanos con experiencia:

- Asesor metodológico y Clínico (Dra. Gutiérrez)
- Médico especialista en Medicina Crítica (Dra. Gutiérrez)
- Médico residente de ginecología y obstetricia (Dr. Natera)

La Dra. Veronica Gutiérrez Osorio es médica especialista en anatomía patológica con subespecialidad en Ginecopatología con 18 años de experiencia clínica, 6 tesis dirigidas y 3 publicaciones científicas.

Recursos materiales:

- Expediente clínico.
- Hojas para la recopilación de datos.
- Lápices.
- Equipo de cómputo (Word, Excel, Epi info-7 y SPSS-20).
- Impresora.
- Memoria USB.
- Libros y revistas.

Infraestructura: Hospital de Ginecología y Obstetricia es un Hospital de concentración de atención de pacientes con características para este estudio. Se cuenta con archivo clínico.

Recursos financieros: TODOS a cargo de los investigadores. No se requirió ningún tipo de financiamiento ni institucional ni externo.

Cronograma de actividades

MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN TUMORES PRIMARIOS DE OVARIO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																											
Actividad	TIEMPO																										
	2018												2019												2020		
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
Planeación	Realizado	Realizado	Realizado	Realizado																							
Diseño					Realizado	Realizado	Realizado	Realizado	Realizado																		
Revisión									Realizado	Realizado																	
Ejecución											Realizado																
Recolección de datos												Realizado															
Resultados																				Realizado	Realizado						
Análisis																					Realizado	Realizado					
Entrega																								Realizado			

Resultados

Se incluyó un total de 310 pacientes, 215 controles (tumor benigno) y 105 casos (tumor maligno). Para población general se tuvo una mediana de 59.6 con cuartil 25 de 52.58 y cuartil 75 de 69.18 (Q 25-75) para neutrófilos, media de 28.54 con desviación estándar de 11.27 (DE) para linfocitos, índice neutrófilos/linfocitos con mediana de 2.04 (Q 25-75 de 1.45 – 3.38), plaquetas con mediana de 286.5 (Q 25-75 de 232.75 - 344.25), índice neutrófilos plaquetas con mediana de 0.20 (Q 25-75 de 0.16 – 0.26), Ca125 mediana de 37.81 (Q 25-75 de 17.85 – 154.23) y edad con media de 48.05 (DE 16.52). El índice Neutrófilos/Plaquetas y el Ca 125 fueron significativamente mayores en el grupo con tumores malignos (p=0.025 y p<0.001 respectivamente) como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Características celulares de la población de estudio

VARIABLE	TUMOR MALIGNO	TUMOR BENIGNO	GENERAL	p
NEUTRÓFILOS	60.14 (57.2/63.09)*	60.05 (53.48 /68.50) †	59.6 (52.58/69.18) †	
Min/Máx	31.70/90.50	36.50/92.00	31.70/92.00	
LINFOCITOS	28.74 (26.12/31.37)*	29.9 (20.70/35.15) †	29.5 (20.38/36.78) †	
Min/Máx	4.00/59.30	3.20/52.70	3.20/59.30	
NEUTROFILOS/LINFOCITOS	2.09 (2.12/1.34) †	2 (1.48/3.36) †	2.04 (1.45/3.38) †	0.316
Min/Máx	0.53/22.63	0.69/28.75	0.53/28.75	
PLAQUETAS	301 (277.63/234.37)*	283 (234.75/351) †	286.5 (232.75/344.25) †	
Min/Máx	84.00/633.00	0.69/28.75	73/1094	
NEUTROFILOS/PLAQUETAS	0.19 (0.16/0.27) †	0.21 (0.17/0.25) †	0.20 (0.16/0.26) †	0.025
Min/Máx	0.09/0.53	0.07/0.84	0.07/0.84	
CA 125	73.73 (22.88/345.68) †	27.6 (17.01/59.95) †	37.81 (17.85 /154.23) †	<0.001
Min/Máx	22.88/345.68	5.99/2420.50	0.97/17193	
EDAD	54 (43.25/62.75) †	44.70 (41.41 /47.99)*	48 (38/59) †	
Min/Má ^a	17/89	14.0/83.0	0.16	

† Mediana (Cuartiles 25/75), * Media (Intervalo de confianza al 95%), ^b Prueba de U de Mann-Whitney
Abreviaturas: Min/Max: Mínimo/Máximo p: valor de p

Discusión:

La realización de muestras para identificación de marcadores sanguíneos en las pacientes del estudio arrojó resultados diversos, dentro de los cuales destacan los valores de CA 125, ya que la literatura médica internacional menciona que posee cierta limitación respecto a la identificación de malignidad, dentro de nuestro estudio, se identificaron diferencias tanto en las concentraciones (mediana de 73.73 para casos y 27.6 para controles) así como significancia estadística entre los valores de este marcador tumoral ($p < 0.05$), lo cual sugiere diferencias entre los grupos.⁹

Se ha comentado en diversas fuentes, que el aumento del recuento plaquetario favorece el crecimiento de los tumores en el cáncer ovárico, dentro de la muestra, se observó que los casos tuvieron una media de este valor mayor que en el caso de los controles (301 vs 292.91, respectivamente).⁵

En un estudio realizado por Badora-Rybicka, et al. a mediana de NLR fue de 2.2 y la PLR mediana alcanzó 165,19. Tras la medición de NLR y PLR en las pacientes, se obtuvo una mediana de PLR en población con tumor maligno de 0.19 y de NLR de 2.09, lo cual coincide en el caso del NLR, sin embargo, en el caso del PLR, la falta de consistencia, dentro del artículo citado, no se menciona la técnica por la cual se realizó el cálculo de este valor. En otros estudios se ha encontrado que los tumores con estadio y grado más altos se asociaron con un NLR más alto, si comparamos los resultados obtenidos en el estudio, se observó un aumento mínimo en el grupo de casos (2.09 en los casos y 2 en los controles).¹¹

En este mismo artículo, se obtuvieron los valores de p para el NLR y PLR con valores menores a 0.05, lo cual coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio para el PLR, sin embargo, esto difiere con el NLR, en el cual obtuvimos resultados no significativos.¹¹

Dentro de las fortalezas del estudio podemos encontrar que se recopiló la totalidad de los datos de los pacientes utilizados para completar la muestra, que se realizó

dentro de un centro hospitalario especializado para la atención ginecológica, lo cual facilitó la recolección de los datos. Sin embargo, también se cuentan con limitaciones, como son la limitación que propicia el no haber generado la información de forma exclusiva para este estudio, por lo que no se contó con mayor información por parte de las pacientes que pudieran aportar mayores datos respecto a la causalidad de la enfermedad, así como datos clínicos sugerentes de las alteraciones que pudieran causar el descontrol de los marcadores tumorales e inflamatorios estudiados, más allá de las fuentes primarias consultadas.

La generación de esta evidencia abre paso a la creación de nuevas investigaciones, así como a la aplicación de estos índices y marcadores con mayor frecuencia. Se sugiere la continuación de esta línea de investigación, ya que se cuenta con poca información prospectiva y longitudinal de casos en población mexicana que cuente con este tipo de marcadores, siendo de gran utilidad para, ya que de continuar con la contribución de esta evidencia, se favorecerá la identificación temprana de este tipo de cáncer, logrando de forma subsecuente la oportunidad en el tratamiento.

Conclusión:

El índice Neutrófilos/Plaquetas y el CA 125 fueron significativamente mayores en las pacientes con tumores malignos de ovario.

Dentro de este estudio se observó consistencia con la literatura respecto a la modificación de la concentración de los componentes celulares, así como los índices propuestos como marcadores inflamatorios, así como el marcador tumoral que se incluyó.

Se puede concluir que estos marcadores son útiles para la sospecha de casos de tumores malignos de ovario, sin embargo, hasta la fecha, es necesario el uso de otras herramientas diagnósticas para el manejo de las pacientes con esta patología.

Referencias bibliográficas

1. Vargas-Hernández V., Vargas-Aguilar V., Aboharp-Hasan Z., *et al* Cáncer de ovario. De la detección a la prevención. Rev Hosp Jua Mex: 2016; 92-104
2. Galardo D., Montalvo G., González A., *et al* Oncoguía: Cáncer Epitelial de Ovario. Cancerología. 2011; 6: 53-60.
3. Davis A., Afshar-Kharghan V., Sood A. Platelet effects on ovarian cancer. Semin Oncol; 2014: 41 (3): 378-384.
4. Allensworth S., Langstraat C., Martin J., *et al*. Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol: 2013; 130: 499- 504. doi:10.1016/j.ygyno.2013.05.038.
5. Cozzi G., Samuel J., Fromal J *et al*. Thresholds and timing of pre-operative thrombocytosis and ovarian cancer survival: analyses of laboratory measures from electronic medical records. BMC Cancer: 2016; 16-612. DOI 10.1186/s12885-016-2660-z
6. Badora-Rybicka A., Nowara W., Starzyczny-Slota D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio before chemotherapy as potential prognostic factors in patients with newly diagnosed epithelial ovarian cancer. ESMO Open: 2016;1-5. doi:10.1136/esmoopen-2016-000039
7. Doga K., Togrul C., Baser E., *et al*. Roles of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte ratios in the early diagnosis of malignant ovarian masses. Asian Pacific Journal of cancer prevention: 2014; 15 (16): 6881-6885. DOI:http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.16.6881
8. Al-Musalhi K., Al-Kindi M., Ramadhan F., *et al*. Validity of Cancer Antigen-125 (CA-125) and risk of Malignancy Index (RMI) in the Diagnosis of Ovarian Cancer. Oman Medical Journal: 2015; 30 (6): 428-434.
9. Pepin K., Del Carmen M., Brown A., *et al*. CA 125 and epithelial ovarian cancer: role in screening, diagnosis, and surveillance. Gotoper: 2018; 1-16.
10. Onur H., Irfan A., Ozer I., *et al*. Comparison of neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios for Predicting Malignant potential of suspicious ovarian masses in gynecology practice. Asian Pac J Cancer Prev; 15 (15): 6239-6241. DOI:http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.15.6239

11. Williams K., Libidi-Galy I., Terry K., *et al.* Prognostic Significance and Predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*: 2014; 132 (3): 542-550. doi:10.1016/j.ygyno.2014.01.026.
12. Guthrie G., Charles K., Roxburgh C., *et al.* The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*: 2013; 88: 218-230. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010
13. Ma X., Sun X., Yang G., *et al.* The platelet-to-lymphocyte ratio as a predictor of patient outcomes in ovarian cancer: a metanalysis. *Climateric*: 2017; 20 (5): 448-455. DOI: 10.1080/13697137.2017.1326894
14. Novoa-Vargas A. Historia natural del cáncer de ovario. *Ginecol Obstet Mex*: 2014; 82 (9): 613-622.
15. Katarzyna B., Ewa K., Ewa G., *et al.* Analysis of preoperative blood platelet parameters in terms of diversity of epithelial ovarian cancer. *Md Journal*: 2018; 97 (12): e0180. doi: 10.1097/MD.00000000000010180
16. Yang Z., Gu J., Guo C., *et al.* Preoperative neutrophil-to- lymphocyte ratio is a predictor of survival of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*: 2017; 8 (28): 46414-46424.
17. Kyu W., Hyung K., Joo E., *et al.* Diagnostic accuracy of inflammatory markers for distinguishing malignant and benign ovarian masses. *Journal of Cancer*: 2018; 9 (7): 1165-1172. doi: 10.7150/jca.23606
18. Yildirim M, Demir B, Filiz A. Differentiation between benign and malignant ovarian masses in the preoperative period using neutrophil-to- lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Molecular and clinical oncology*: 2015; 3: 317-321. DOI: 10.3892/mco.2014.481
19. Matteson K., Gunderson C., Richardson D. The role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *ACOG Committee Opinion*, 2017; 716: 1-6.
20. Argüello E. Cáncer de la mujer. *Centro nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva*: 2018; 1-17. Disponible en: <http://www.ssa.gob.mx>.

21. Ruvalcaba-Li3n E, P3rez-Quintanilla M. Cuarto Consenso Nacional de C3ncer de Ovario. Factores de riesgo, factores protectores y etapificaci3n. Gaceta Mexicana de Oncolog3a: 2018; 17 (2): 1-62.
22. Rivas-Corchado LM, Gonz3lez-Geroniz M, Hern3ndez-Herrera RJ. Perfil epidemiol3gico del c3ncer de ovario. Ginecol Obstet Mex 2011;79(9):558-564.
23. Rubio-Coronel G, Moncayo-J3come G, Puga-Tejada M. revalencia de tumores ov3ricos en Guayaquil clasificaci3n histopatol3gica y hallazgos morfol3gicos. Rev. Med. FCM-UCSG. 2014;18, (2):75-86.
24. Instituto Nacional de C3ncer. Manual de enfermer3a oncol3gica. Consultado en internet Diciembre 2018. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000011cnt-08-manual%20enfermeria_08-03.pdf
25. L3pez-Santiago N. La Biometr3a Hem3tica. Acta Pediatr Mex. 2016 jul;37(4):241-246-249.
26. Barbieri Petrelli G, Flores Guill3n J, Vignoletti F. El neutr3filo y su importancia en la enfermedad periodontal. Av Periodon Implantol. 2005; 17, 1: 11-16.
27. Instituto de Investigaciones Hematol3gicas Mariano Castex. Academia Nacional de Medicina de Bs As, Dpto. de Hemostasia y Trombosis. Hematolog3a. 2017; 21, 10-18.
28. Lazcano H, Ignacio, *et al.* Marcadores TumORAles. Rev Clin Med Fam. 2016; 9(1): 31-42
29. Real Academia de la Lengua Espa3ola (RAE), Consultado en internet Diciembre 2018, disponible en: <https://www.rae.es>.

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos.

	MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN TUMORES PRIMARIOS DE OVARIO	
Instrumento de Recolección de Datos		
Instrucción: seleccione la opción correcta, o complete la información solicitada		
Fecha _____	Folio _____	Edad _____
Tipo de tumor ovárico	1. Benigno _____	2. Maligno _____
Relación neutrófilos/linfocitos	_____	
Relación neutrófilos/plaquetas	_____	
Antígeno de cáncer de suero 125 (CA125)	_____	
Dr. Mario Natera, Departamento de Ginecología y Obstetricia		