



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
FACULTAD DE MEDICINA.

**ASOCIACIÓN ENTRE EL VALOR DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y LOS
SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON LA
SUPERVIVENCIA GLOBAL DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE MARZO
DEL 2000 A FEBRERO DEL 2017**

TÉSIS DE POSGRADO
PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA.

PRESENTA:
DR. ROBERTO HERNÁNDEZ MENDIOLA.
MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL
NORTE DE PEMEX.

DR. JOSÉ ÓSCAR TERÁN GONZÁLEZ.
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX.

DRA. MÓNICA GRISELDA ARELLANO MENDOZA.
PROFESOR INVESTIGADOR DEL LABORATORIO DE ENFERMEDADES CRÓNICO-
DEGENERATIVAS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.

CIUDAD DE MÉXICO JULIO DEL 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



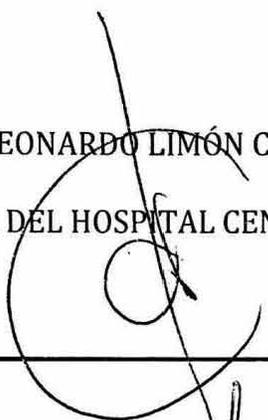
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

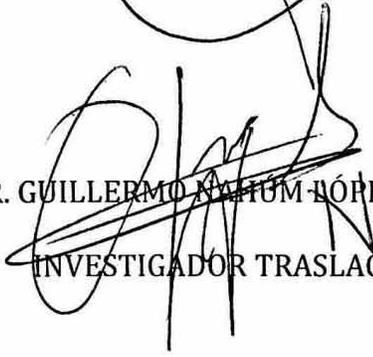
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.


DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS.
DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX.


DR. LEONARDO LIMÓN CAMACHO.
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX.


DR. GUILLERMO NAHUM LÓPEZ SÁNCHEZ.
INVESTIGADOR TRASLACIONAL.

1. MARCO TEÓRICO.....	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
4. JUSTIFICACIÓN.....	10
5. HIPÓTESIS.....	10
6. OBJETIVOS.....	11
6.1. GENERAL.....	11
6.2. ESPECÍFICO.....	11
7. ASPECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO.....	11
7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	11
7.2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	12
7.3. UNIVERSO DE TRABAJO.....	12
7.4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	12
7.5. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	12
7.6. CRITERIO DE INCLUSIÓN.....	13
7.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	13
7.8. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	13
8. DESARROLLO DEL PROYECTO.....	14
8.1. LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO	14
8.2. ASPECTOS CRONOLÓGICOS DEL ESTUDIO.....	14
8.3. ETAPAS DEL ESTUDIO.....	14
8.4. CRONOGRAMA.....	15
9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE SEGURIDAD.....	15
10.RESULTADOS.....	16
11.DISCUSIÓN.....	20
12.CONCLUSIONES.....	21
13.RECOMENDACIONES.....	22
14.ABREVIATURAS.....	23
15.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

1. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La idea de que la inflamación y el cáncer están relacionados no es nueva: en 1863, Rudolf Virchow propuso que la irritación crónica y la inflamación causaban cáncer (1,2). En 1915, el estudiante de Virchow, Katsusaburō Yamagiwa, demostró experimentalmente que la inflamación crónica puede provocar cáncer (3). Sin embargo, la importancia de la inflamación en el inicio del cáncer y los mecanismos mediante los cuales ejerce sus efectos protooncogénicos no se apreció y comprendió completamente hasta la década de 1990, cuando muchos estudios, utilizando técnicas de biología molecular y ratones genéticamente modificados, revelaron la importancia de las células, citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento en la inflamación relacionada con el cáncer (1,2).

El papel de la inflamación en la carcinogénesis es ahora generalmente aceptado, y se ha hecho evidente que un microambiente inflamatorio es un componente esencial de todos los tumores, incluidos algunos en los que aún no se ha demostrado una relación causal directa con la inflamación (4).

Solo una minoría de todos los cánceres son causados por mutaciones en la línea germinal, mientras que la gran mayoría (90 %) están relacionados con mutaciones somáticas y factores ambientales. Muchas causas ambientales de cáncer y factores de riesgo están asociados con alguna forma de inflamación crónica. Hasta el 20 % de los cánceres están relacionados con infecciones crónicas, el 30 % puede atribuirse al consumo de tabaco y contaminantes inhalados (como sílice y asbesto) y el 35 % a factores dietéticos (el 20 % de la carga de cáncer está relacionado con la obesidad) (5).

Hasta ahora está bien establecido que la inducción de la inflamación por infecciones bacterianas y virales aumenta el riesgo de cáncer (6); otros trabajos recientes han demostrado que, además de ser un iniciador tumoral en virtud de su

alto contenido de carcinógenos, el humo del tabaco también es un promotor tumoral debido a su capacidad para desencadenar la inflamación crónica (7). Asimismo, la obesidad, cuya prevalencia está creciendo a un ritmo alarmante, promueve la tumorigénesis en el hígado (8) y el páncreas (9). La mayoría de las neoplasias sólidas aparecen en personas mayores e incluso en la vejez (10) y la senescencia celular (11) se postula como promotor tumoral que actúa a través de mecanismos inflamatorios. Junto con sus efectos prooncogénicos, la inflamación también influye en la respuesta inmune del huésped a los tumores y puede usarse en la inmunoterapia del cáncer (12) y para aumentar la respuesta a la quimioterapia (13).

Como resultado de estas diferentes formas de inflamación, el microambiente tumoral contiene células inmunitarias innatas incluidos macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células supresoras derivadas de mieloides, células dendríticas y células asesinas naturales y linfocitos T y B; además del estroma tumoral circundante (que consiste en fibroblastos, células endoteliales, pericitos y células mesenquimales) (14). Estas diversas células se comunican entre sí por medio del contacto directo o la producción de citoquinas y quimiocinas y actúan de manera autocrina y paracrina para controlar y modelar el crecimiento tumoral. Es la expresión de varios mediadores y moduladores inmunes, así como la abundancia y el estado de activación de diferentes tipos de células en el microambiente tumoral que dictan en qué dirección se inclina la balanza y si la inflamación promueve el crecimiento tumoral o la inmunidad antitumoral (15,16).

Las células inmunes encontradas con más frecuencia dentro del microambiente tumoral son los macrófagos asociados con tumores (TAM) y las células T. Los TAM principalmente promueven el crecimiento tumoral y pueden ser obligatorios para la angiogénesis, la invasión y la metástasis, se ha propuesto que el secuestro de estas células en el tejido tumoral se podría relacionar con una modificación en los valores séricos de las mismas (17); el alto contenido de TAM generalmente se correlaciona con un mal pronóstico (18). De manera importante, las células T

pueden ejercer tanto efectos supresores como promotores de tumores, según lo determinan sus funciones efectoras (19,20,16). El aumento del número de células T, específicamente linfocitos T citotóxicos y células Th, se correlaciona con una mejor supervivencia en algunos cánceres, incluidos cáncer de colon invasivo, melanoma, mieloma múltiple y cáncer de páncreas (21,22,23).

RELACIÓN NEUTRÓFILO- LINFOCITO EN NEOPLASIAS SÓLIDAS.

Los parámetros mensurables en sangre que reflejan la respuesta inflamatoria sistémica son proteína C-reactiva elevada, hipoalbuminemia, niveles elevados de algunas citoquinas y niveles aumentados de leucocitos y sus subtipos (4,5). Los marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria se han incorporado en los puntajes de pronóstico para varios tipos de cáncer (6).

La inflamación puede desempeñar un papel importante en la progresión del cáncer, y se ha informado que un alto índice de neutrófilos a linfocitos (NLR) es un indicador de mal pronóstico en varias neoplasias malignas.

Se realizó una revisión sistemática para identificar aquellas publicaciones que exploran la asociación del NLR en sangre y el resultado clínico en tumores sólidos. La supervivencia global (SG) fue el resultado primario, y la supervivencia específica del cáncer (SEC), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fueron los resultados secundarios. Los datos de los estudios que informaron una relación de riesgo e intervalo de confianza (IC) del 95 % o un valor P se combinaron en un metanálisis (24).

El metanálisis incluyó 100 estudios que comprendían 40 559 pacientes con tumores sólidos para evaluar el efecto pronóstico de NLR. Se encontró un efecto consistente de un NLR elevado en la supervivencia (HR = 1.81) entre varios subgrupos de enfermedades y a través de las etapas de la enfermedad. La magnitud del efecto en la SG fue mayor en el mesotelioma, donde la inflamación crónica juega un papel clave en la patogénesis como resultado de la exposición al

asbesto (25). Además, hubo una tendencia a que la asociación de NLR alto con peor SG sea mayor para la enfermedad metastásica que no metastásica y puede reflejar una mayor carga tumoral o un proceso inflamatorio crónico más prolongado (26). El impacto pronóstico de NLR en SEC, SLP y SLE se mantuvo en todos los sitios y etapas de la enfermedad. Es interesante señalar que en los estudios incluidos se informaron diferentes puntos de corte de NLR para diferentes sitios de enfermedad.

En esta revisión sistemática se concluyó que un NLR alto se asocia con una SO adversa en muchos tumores sólidos (24)

Los mecanismos subyacentes a la asociación de NLR alto y el resultado deficiente de los pacientes con cáncer son poco conocidos. Un mecanismo potencial subyacente al impacto pronóstico de NLR puede ser una asociación de NLR alto con inflamación. La neutrofilia como respuesta inflamatoria inhibe el sistema inmune suprimiendo la actividad citolítica de las células inmunes como los linfocitos, las células T activadas y las células asesinas naturales (27,28). La importancia de los linfocitos se ha destacado en varios estudios en los que se ha asociado una mayor infiltración de tumores con linfocitos con una mejor respuesta al tratamiento citotóxico y el pronóstico en pacientes con cáncer (29,30). Un NLR elevado se ha asociado con un aumento en la infiltración peritumoral de los macrófagos y un aumento en la interleucina (IL) 17 (31).

Aunque una variedad de citoquinas están implicadas en la respuesta inflamatoria sistémica, la IL-6 en particular actúa para aumentar la síntesis de proteínas de fase aguda, incluida la proteína C-reactiva, y para disminuir la producción de albúmina en el hígado (32), los dos elementos englobados por el Glasgow Prognostic Score, que han demostrado ser pronósticos en varios tumores sólidos (33). Se ha demostrado que las concentraciones séricas de IL-6 están aumentadas en 13 tipos diferentes de cáncer y se han asociado con el estadio tumoral y el pronóstico adverso (34).

Los estudios pequeños con pacientes con cáncer mostraron que la quimioterapia puede normalizar el NLR elevado temprano después de la introducción del tratamiento y que los pacientes con NLR normalizado pueden tener un mejor resultado (35,36). La interrupción temprana del tratamiento ineficaz y la introducción de un tratamiento eficaz ahorra toxicidad innecesaria y puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Los cambios en el NLR en sangre podrían ser útiles para personalizar la terapia en pacientes con cáncer avanzado en los que no hay biomarcadores confiables. Aunque el efecto pronóstico de NLR es menor en el cáncer en estadio temprano en comparación con el cáncer avanzado, su papel podría ser relevante para evaluar los efectos iniciales del tratamiento sistémico (37,38).

RELACIÓN NEUTRÓFILO- LINFOCITO Y CÁNCER DE PRÓSTATA.

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más frecuentemente diagnosticado y la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer entre los hombres en el mundo occidental, representando 220,800 nuevos casos y 27,540 muertes en los EE.UU. por año (39). La incidencia del cáncer de próstata varía notablemente en diferentes países y regiones, que aumentaron significativamente durante las últimas décadas debido a los diversos enfoques que diagnostican el CaP.

Es de interés para los clínicos estratificar a los pacientes de CaP de alto riesgo que son propensos a la recurrencia tumoral y al mal pronóstico, de modo que los médicos puedan identificar mejor las estrategias de tratamiento óptimas (40). La acumulación de pruebas ha demostrado que la respuesta inflamatoria está estrechamente relacionada con la carcinogénesis y la progresión tumoral (41,42).

Los cambios en la respuesta inflamatoria sistémica se pueden reflejar mediante la medición de diversos parámetros séricos. Se ha explorado ampliamente una variedad de índices basados en sangre, incluida la proteína C reactiva (PCR), Glasgow Prognostic Score (mGPS) modificado, el recuento de plaquetas y la relación neutrófilo/ linfocito (NLR) para predecir el pronóstico de pacientes con

cáncer (43,44). En los últimos años, varios estudios han informado que una elevación en NLR se correlaciona con la recurrencia del tumor biológico y el mal pronóstico en pacientes con Pca (45,46). Sin embargo, algunos otros estudios no detectaron la importancia pronóstica de la NLR en pacientes con CaP (47,48).

Se llevo a cabo un metanálisis donde se incluyeron un total de 14 estudios que contenían 16,266 pacientes. Los resultados mostraron que el aumento del NLR previo al tratamiento se asoció con una disminución en la supervivencia global (HR=1.38, IC 95 %: 1.22-1.56) (49).

Otro metanálisis demostro que la asociación entre el NLR y la SG, aquellos pacientes con un NLR pretratamiento más alto tenían una SG significativamente peor que aquellos con NLR bajo (HR 1.628, IC 95 % 1.41-1.879) (50).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de las patologías neoplásicas ha mostrado un auge en los últimos años, gran parte del mismo se atribuye a los métodos tempranos de detección, sin embargo, es importante resaltar en el caso de los pacientes con cáncer de próstata, que se cuenta con dificultad para el acceso a las mismas, debido en gran parte al desarrollo sociocultural.

La implementación de una medida accesible y económica podría da lugar a la búsqueda, seguimiento y determinación de medidas preventivas y terapéuticas que disminuyan la incidencia del mismo.

Recientemente en el servicio de medicina interna del hospital PEMEX central norte, se ha visto un incremento en el número de casos y complicaciones a consecuencia de la misma.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación entre el valor del índice neutrófilo/linfocito y los subtipos histopatológicos de cáncer de próstata con la supervivencia global durante el periodo comprendido entre marzo del 2000 a febrero del 2017?

4. JUSTIFICACIÓN

CIENTÍFICA

El valor de la relación neutrófilo-linfocito ha mostrado una asociación entre la supervivencia global en pacientes con cáncer de tumores solidos. El cáncer de próstata es la neoplasia masculina mas prevalente en el hospital central norte de PEMEX. El establecer una medida cuantitativa de asociación de fácil acceso con cada uno de los subtipos de cáncer de próstata, seria determinante para llevar cabo una sospecha diagnostica y pronostico, así como un seguimiento en aquellos pacientes con la presencia del mismo.

EPIDEMIOLÓGICA

Establecer la asociación entre el valor de la relación neutrófilo- linfocito y la supervivencia global pacientes con cáncer de próstata del hospital central norte de PEMEX de marzo del 2000 a febrero del 2017.

5. HIPÓTESIS

- **HIPÓTESIS NULA:** *“No existe asociación entre la elevación del valor de la relación neutrófilo- linfocito y la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata durante el periodo comprendido entre marzo del 2000 a febrero del 2017”.*

- **HIPÓTESIS ALTERNA:** *“Existe asociación entre la elevación del valor de la relación neutrófilo- linfocito y la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata durante el periodo comprendido entre marzo del 2000 a febrero del 2017”.*

6. OBJETIVOS

GENERAL.

- Determinar si existe asociación entre el valor de la elevación de la relación neutrófilo- linfocito y la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata durante el periodo comprendido entre marzo del 2000 a febrero del 2017”.

ESPECÍFICOS.

- Determinar el valor de la relación neutrófilo- linfocito en aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de marzo del 2000 a febrero del 2017 en el Hospital Central Norte.
- Analizar si los pacientes con un valor de la relación neutrófilo- linfocito más elevado tienen un menor tiempo de supervivencia global que los pacientes con un valor de la relación neutrófilo- linfocito más bajo, a través de un análisis de asociación.

7. ASPECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO

7.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio:

- Observacional.
- Analítico.
- Longitudinal.

- Retrospectivo.

7.2 Operacionalización de variables

Variable.	Definición conceptual.	Definición operacional.	Indicador.	Escala de medición.
Relación neutrófilo-linfocito	Cuantitativa ordinal	Indicador basado en 2 líneas celulares: neutrófilos y linfocitos.	NLR neutrófilos/ linfocitos.	Numérica.
Grupos de edad 40- 55 56- 70 71 - 85.	Cuantitativo ordinal	Tiempo que ha vivido una persona.	Estratificación de los pacientes de acuerdo con los años de vida.	Numérica.
Histología.	Cualitativa nominal.	Presencia de células neoplásicas prostáticas en estudio histológico.	Biopsia con células neoplásicas.	Nominal.

7.3 Universo de trabajo

Pacientes diagnosticados con cáncer de próstata en el periodo comprendido entre el marzo del 2000 a febrero del 2017 en el hospital PEMEX central norte y que cumplan los criterios de inclusión de este estudio.

7.4 Selección de la muestra

Se realiza un calculo probabilístico de la muestra con una perdida de 555 pacientes.

- **Margen de error:** 10 %.
- **Nivel de confianza:** 95 %.
- **Poblacion:** 639.
- **Tamaño de muestra:** 84

7.5 Instrumentos de recolección de datos

Se revisó el expediente electrónico de cada paciente en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria de Petróleos

Mexicanos y se obtuvieron los datos mediante el instrumento de recolección de datos que se encuentra en anexos.

Posteriormente, se vaciaron los datos a un sistema de análisis de datos, Excel Microsoft Office 2017®. Donde se recabaron los datos de cada paciente incluyendo: nombre, ficha, fecha de resultado de patología, biometría hemática dentro de los 30 días previos a inicio de tratamiento (valor de neutrófilos y linfocitos), patologías y comorbilidades.

7.6 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata en el Hospital Central Norte de marzo del 2000 a febrero del 2017.
- Pacientes que cuenten con biometría hemática de ingreso al momento de la aplicación del pretratamiento.
- Pacientes masculinos con una edad entre los 40 y 84 años.

7.7 Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad aguda (viral, bacteriana, parasitaria o micótica en el último mes, ya sea durante hospitalización o diagnóstico ambulatorio).
- Pacientes en tratamiento con esteroides, inmunomoduladores, quimioterapia y antibióticos en los 30 días previos al pretratamiento.
- Pacientes con enfermedades reumatológicas, enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo o hepatopatía crónica.
- Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana.
- Pacientes con alteraciones hematológicas ya conocidas: aplasia medular, mielodisplasia, enfermedades mieloproliferativas.
- Pacientes mayores de 85 años.

7.8 Criterios de eliminación

- Ninguno.

8. DESARROLLO DEL PROYECTO

La muestra se basó en la totalidad de los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata en el periodo comprendido entre el marzo del 2000 a febrero del 2017 en el Hospital Central Norte de PEMEX. Se excluyeron a los pacientes que no cumplían los criterios de inclusión previamente especificados, quedando un tamaño de muestra de 84 pacientes.

Estadística Descriptiva:

- Estadística descriptiva e inferencial dependiendo de cada variable y objetivo.

Estadística analítica o Inferencial:

- Se analizarán las variables cuantitativas de los valores de la relación neutrófilo- linfocito con IBM SPSS Statistics for Macintosh, Versión 23.0.

8.1 Límite de tiempo y espacio

Este estudio se realizó en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de marzo del 2000 a febrero del 2017 en el Hospital Central Norte de PEMEX con aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.

8.2 Aspectos cronológicos del estudio

Las variables categóricas cualitativas se describirán mediante frecuencias y porcentajes.

8.3 Etapas del estudio

- Se seleccionarán todos aquellos pacientes con cáncer de próstata diagnosticado en el periodo comprendido entre marzo del 2000 a febrero del 2017.
- Se calculará el valor de la relación neutrófilo- linfocito previo a tratamiento.
- Se calculará la asociación entre la elevación de la relación neutrófilo- linfocito y la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata
- Se determinarán e interpretaran resultados y formaran conclusiones.

8.4 Cronograma

- **Fecha de inicio:** 14 de agosto del 2017.
- **Fecha de término:** 27 de abril del 2018.
- Período en 30 semanas

	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Presentación de protocolo.															
Ejecución.															
Análisis.															
Preparación de la publicación.															

9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE SEGURIDAD

Riesgo de la Investigación

Sin riesgo (**XX**) Riesgo mínimo () Riesgo mayor al mínimo ()

Cobertura de aspectos éticos

Sin conflicto de intereses.

- Estudio de no intervención en donde no es necesario el consentimiento informado.

- El estudio se manejó con estricto apego a las especificaciones de confidencialidad y anonimato de los sujetos analizados de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, descritas en el Título Sexto de Ejecución de la Investigación en las Instituciones de Atención a la Salud, así como el manejo del expediente clínico según la Norma Oficial Mexicana (NOM-004-SSA3-2012).
- No se etiquetaron los datos a identificación de los individuos por nombre ni por número de ficha, dato que solo el investigador titular posee.
- De acuerdo con la declaración de Helsinki.

Medidas de seguridad para los sujetos de estudio

Ninguna.

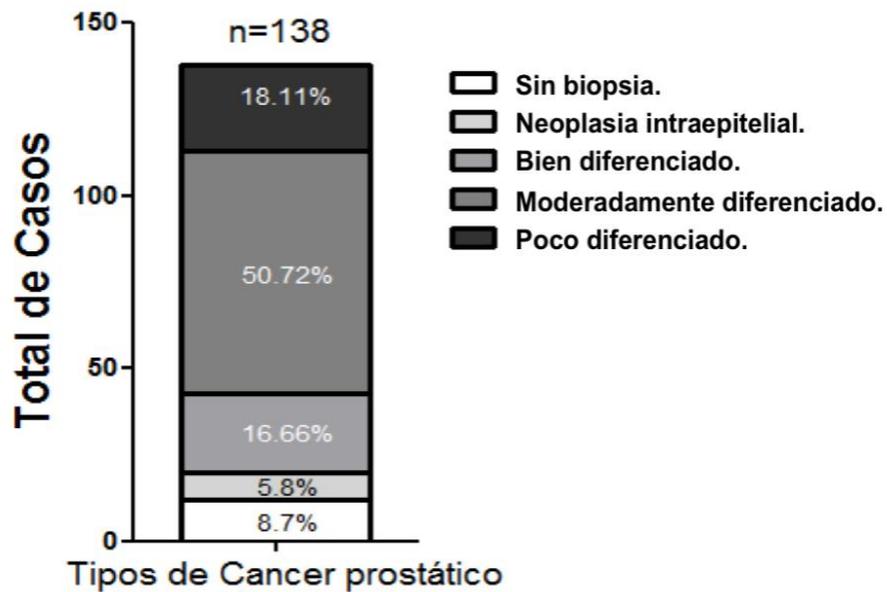
10. RESULTADOS

DATOS DEMOGRÁFICOS:

Durante el periodo de obtención de datos se calculo una muestra de 84 casos; sin embargo, se incluyeron 138 pacientes, los cuales representaron el total de casos.

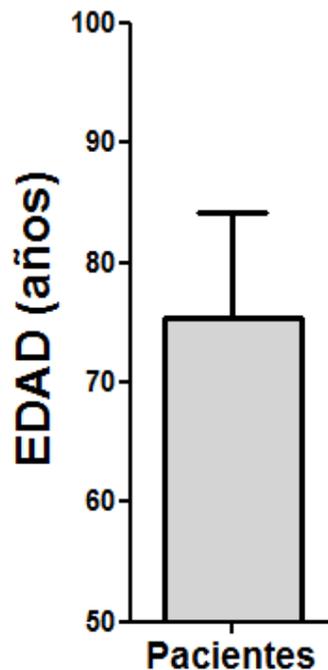
La distribución de acuerdo al subtipo histológico correspondió a un 50.72 % para el adenocarcinoma moderadamente diferenciado, 18.11 % para el adenocarcinoma poco diferenciado, 16.66 % para el adenocarcinoma bien diferenciado, 8.7 % para pacientes con diagnostico sin biopsia, pero con diagnóstico mediante antígeno prostático específico (APE) y el 5.8 % para las neoplasias intraepiteliales, tal como se demuestra en la gráfica 1.

Gráfica 1. Total de casos y distribución por subtipos histológicos (N = 138).



Con respecto a la edad media de los pacientes, la misma correspondió a los 75 años (grafica 2); los rangos de edad fueron subdivididos con el fin de identificar el subtipo histológico más común entre cada uno de ellos (figura 1).

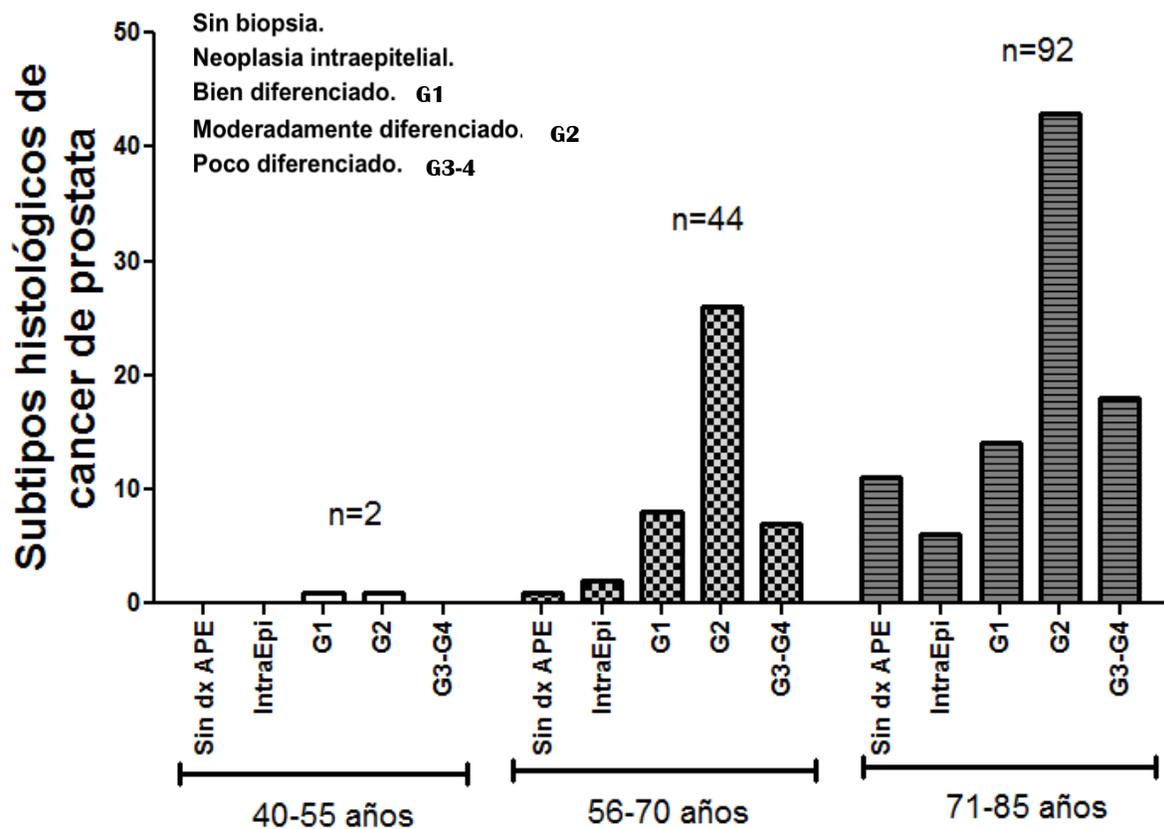
Gráfica 2. Mediana de edad.



Dentro de los rangos de edad se observaron similitudes con respecto a la incidencia de los distintos subtipos histológicos, entre los 56-70 años y 71-85 años se pudo observar que el adenocarcinoma moderadamente diferenciado abarco la mayoría de los casos; dentro del rango de edad confinado entre los 56 y 70 años, la frecuencia fue seguida del adenocarcinoma bien diferenciado, poco diferenciado e intraepitelial respectivamente (figura 1).

Entre los 71 a 85 años la segunda neoplasia más frecuente correspondió a adenocarcinoma poco diferenciado, seguido del bien diferenciado, diagnosticados por APE y los intraepiteliales respectivamente (figura 1).

Figura 1. Subtipos histológicos de acuerdo a rangos de edad (N = 138).

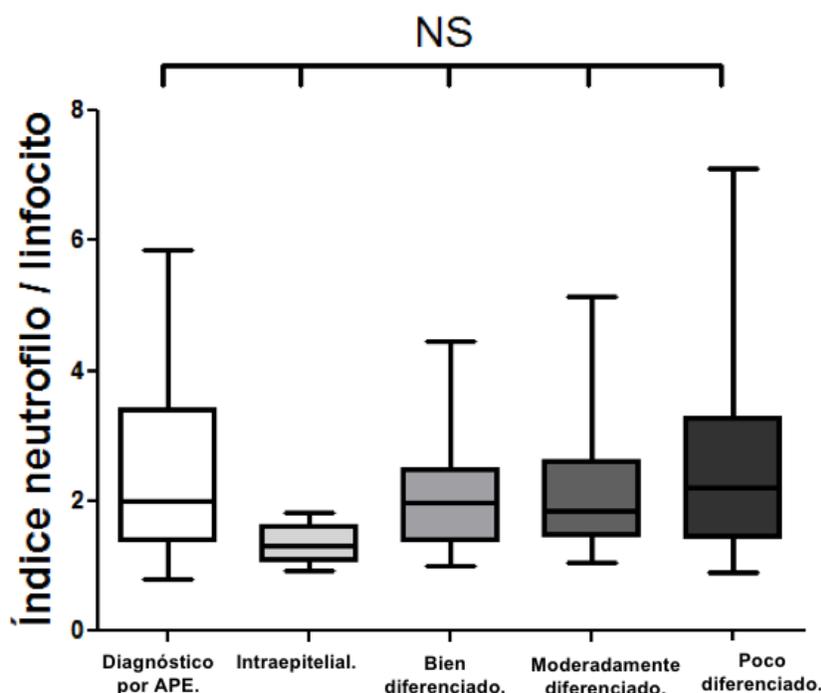


ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO Y LOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA.

Se llevo a cabo un análisis estadístico donde las variables cuantitativas se analizarón empleando la prueba estadística no parametrica de tipo Kruskal Wallis, debido a que la población en estudio no cuenta con una distribución normal.

Una vez hecho el mismo, se obtuvieron los resultados que demostraron ser estadisticamente no significativos para llevar a cabo una asociación entre el valór del índice neutrófilo/ linfocito y los subtipos histologicos de cáncer de próstata, tal y como se muestra en la figura 2.

Figura 2. Asociación entre el índice neutrófilo/ linfocito y los subtipos histológicos de cáncer de próstata.



Se realizó un análisis metabólico que incluyo colesterol total, HDL, LDL y VLDL, asi como triglicéridos y glucosa con cada uno de los subtipos histológicos de cáncer de próstata sin mostrar significancia estadística entre cada uno de los mismos; se puede concluir que los grupos fueron similares (tabla 1).

Tabla 1. Perfil metabólico y subtipos histológicos de cáncer de próstata.

	Por APE	IntraEpi	Bien diferenciado	Moeradamente diferenciado	Poco diferenciado	p
Colesterol	169 ± 13	226 ± 22	172.3 ± 23.10	198.1 ± 10.71	200.8 ± 30.41	0.709
Trigliceridos	109 ± 34	174.5 ± 62.5	116.3 ± 21.6	238.9 ± 33.3	195 ± 29.3	0.199
HDL	60.5 ± 19.5	43 ± 3	45.5 ± 7.7	40 ± 2.3	38.4 ± 3.8	0.587
LDL	86.5 ± 25.5	95 ± 47	94.8 ± 23.7	106.9 ± 8.7	118 ± 19.8	0.846
VLDL	22 ± 7	89 ± 67	31.8 ± 8.3	51.2 ± 7.7	38.8 ± 5.8	0.322
Glucosa	110.5 ± 24.5	101.5 ± 4.5	105.6 ± 8.1	111.9 ± 7.7	117.8 ± 12.9	0.926

11. DISCUSIÓN

En el presente estudio se determino el valor del índice neutrófilo/ linfocito con el fin de llevar a cabo una asociación del mismo con el subtipo histológico de cáncer de próstata. Se utilizaron los valores de referencia establecidos por un metaanálisis donde relaciono el valor del índice neutrófilo- linfocito con los índices de supervivencia en el cáncer de próstata, se proporciono un valor de cohorte menor o igual o mayor a 3, mismo que mostraba una relación inversamente proporcional con el periodo de supervivencia global y libre de recurrencia (50).

En este estudio realizado en el Hospital Central del Norte de PEMEX, no se mostro una relación estadísticamente significativa entre el valor del índice neutrófilo- linfocito con los subtipos histológicos de cáncer de próstata, mismos que a su vez proporcionan un valor pronóstico debido a su relación con enfermedad localizada o metastásica, no se encontró asociación debido a que posiblemente la muestra sérica sea menos especifica que una muestra tomada directamente del tejido en mención; por este motivo, no fue posible validar la aplicación de esta herramienta para establecer la sospecha diagnóstica de algún subtipo histopatológico específico.

En el análisis del mismo se remarca que los subgrupos histopatológicos compartieron características metabólicas estadísticamente similares (tabla 1).

Se selecciono la realización de este estudio debido a que el cáncer de próstata y la relación neutrófilo-linfocito cuentan con muy pocos antecedentes y estudios que los involucren.

Dentro de las debilidades del estudio, se puede atribuir que un sesgo en el valor de los linfocitos por el alto secuestro del tejido neoplásico de acuerdo a la etapa clínica del paciente, podría influir en el resultado y por ende en la interpretación del mismo; sin embargo, se abren puertas de estudio para determinar si un valor obtenido directamente del tejido en compromiso, es más fidedigno y proporciona datos de mayor exactitud e impacto para la determinación de una relación histológica, así como de una correlación entre los índices de supervivencia.

12. CONCLUSIONES

Dentro de este estudio se identificó que, dentro de la población del hospital central norte de PEMEX, un índice neutrófilo- linfocito no se asocia con el subtipo histopatológico del cáncer de próstata ni con los índices de supervivencia. Siendo esto discordante en los reportes de escasa literatura encontrada con este tipo de neoplasia.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas dentro de cada una de las subdivisiones de los rangos de edad y la asociación en estudio. Sin embargo se pudo apreciar que el subtipo histopatológico más frecuente vario dentro de los mismos, siendo el adenocarcinoma moderadamente diferenciado el más frecuente dentro del rango situado entre los 56 y 70 años así como en el de 71 a 85 años.

13. RECOMENDACIONES

Una limitante de este trabajo es que corresponde a un estudio retrospectivo, se recomienda realizar estudios prospectivos donde se pueda tener un seguimiento estrecho de los pacientes ante sospecha de recaídas o progresión de la enfermedad; proponer la elaboración de un estudio donde la toma de la muestra se realice directamente del tejido en el momento de la toma de biopsia, con el fin de determinar si existe un menor sesgo con respecto a los valores séricos.

14. ABREVIATURAS

Abreviaturas.	
TAM	Macrófagos asociados con tumores.
NLR	Relación neutrófilo/ linfocitos.
SG	Supervivencia global.
SEC	Supervivencia específica del cáncer.
SLP	Supervivencia libre de progresión.
SLE	Supervivencia libre de enfermedad.
HR	Hazard ratio.
IC	Intervalo de confianza.
IL	Interleucina.
CaP	Cáncer de próstata.
mGPS	Glasgow Prognostic Score modificado.
PCR	Proteína C reactiva.
APE	Antígeno prostático específico.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balkwill, F. & Mantovani, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357, 539–545 (2001).
2. Coussens, L. M. & Werb, Z. Inflammation and cancer. *Nature* 420, 860–867 (2002).
3. Fujiki, H. Gist of Dr. Katsusaburo Yamagiwa's papers entitled "Experimental study on the pathogenesis of epithelial tumors" (I to VI reports). *Cancer Sci.* 105, 143–149 (2014).
4. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436–444. [PubMed: 18650914].
5. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res* 2009;15:425–430.
6. de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:183–194.
7. Takahashi H, Ogata H, Nishigaki R, Broide DH, Karin M. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKKb and JNK1 dependent inflammation. *Cancer Cell*. 2010 in press.
8. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer R, Osterreicher C, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*. 2010 in press.
9. Khasawneh J, Schulz MD, Walch A, Rozman J, de Angelis M, Hrabe, Klingenspor M, Buck A, Schwaiger M, Saur D, Schmid RM, et al. Inflammation and mitochondrial fatty acid beta-oxidation link obesity to early tumor promotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3354–3359.
10. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000;51:245–270.
11. Rodier F, Coppe JP, Patil CK, Hoeijmakers WA, Munoz DP, Raza SR, Freund A, Campeau E, Davalos AR, Campisi J. Persistent DNA damage signalling

- triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol* 2009;11:973–979.
12. Dougan M, Dranoff G. Immune therapy for cancer. *Annu Rev Immunol* 2009;27:83–117.
 13. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol* 2008;8:59–73.
 14. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006;6:24–37.
 15. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007;117:1175–1183.
 16. Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol* 2006;90:1–50.
 17. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 2006;124:263–266.
 18. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008;8:618–631.
 19. DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, Vasquez L, Tawfik D, Kolhatkar N, Coussens LM. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell* 2009;16:91–102.
 20. Langowski JL, Kastelein RA, Oft M. Swords into plowshares: IL-23 repurposes tumor immune surveillance. *Trends Immunol* 2007;28:207–212.
 21. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Page C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313:1960–1964.
 22. Laghi L, Bianchi P, Miranda E, Balladore E, Pacetti V, Grizzi F, Allavena P, Torri V, Repici A, Santoro A, et al. CD3+ cells at the invasive margin of deeply invading (pT3-T4) colorectal cancer and risk of post-surgical metastasis: a longitudinal study. *Lancet Oncol* 2009;10:877–884.

23. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest* 2007;117:1137–1146.
24. Fffffff
25. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, et al. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2012;7(3):587–594.
26. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):425–430.
27. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol*. 1985;134(1):230–234.
28. el-Hag A, Clark RA. Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system. *J Immunol*. 1987;139(7):2406–2413.
29. Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):860–867.
30. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105–113.
31. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol*. 2013;58(1):58–64.
32. Ohsugi Y. Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: an innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(11):2001–2006.

33. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):534–540.
34. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):e218–228.
35. Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res.* 2010;16(23):5805–5813.
36. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2011;104(8):1288–1295.
37. Botta C, Mazzanti R, Guglielmo A, et al. Treatment-related changes in systemic inflammatory status, measured by neutrophil-to-lymphocyte ratio, is predictive of outcome in metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer.* 2011;47(9):S181.
38. Park YH, Lee YJ, Ku JH, Kwak C, Kim HH. Neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma receiving sunitinib as first-line therapy. *J Urol.* 2013;189(4):e787.
39. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2015. *CA-Cancer J. Clin.* 65, 5–29 (2015).
40. Fung, C., Dale, W. & Mohile, S. G. Prostate Cancer in the Elderly Patient. *J. Clin. Oncol.* 32, 2523–2530 (2014).
41. Gregory, A. D. & Houghton, A. M. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res.* 71, 2411–2416 (2011). 5.
42. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 144, 646–674 (2011).
43. Hashimoto, K. et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 103, 1856–1864 (2005).

44. Duan, H. et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in operable esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 21, 5591–5597 (2015).
45. Nuhn, P. et al. Association of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first-line docetaxel. *BJU Int.* 114, E11–E17 (2014).
46. Langsenlehner, T. et al. Validation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a cohort of European prostate cancer patients. *World J Urol*, 33, 1661–1667 (2015).
47. Linton, A. et al. Glasgow prognostic score as a prognostic factor in metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel-based chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer.* 11, 423–430 (2013).
48. Shafique, K. et al. Systemic inflammation and survival of patients with prostate cancer: evidence from the Glasgow Inflammation Outcome Study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 15, 195–201 (2012).
49. Xiaobin Gu, Xianshu Gao, Xiaoying Li. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio In prostate cancer: evidence from 16,266 patients. *Scientific Reports.* February 2016.
50. Lu Tang, Xintao Li, Baojun Wang. Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Localized and Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos one* 2016.