



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“IMPACTO PRONÓSTICO DEL INDICE NUTRICIÓN
EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MEDICA

PRESENTA

DRA. LESLIE NAVIA ORTUÑO

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MARÍA DEL CONSUELO DÍAZ ROMERO



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

Índice	I
Abreviaturas.....	II
Glosario de términos.....	III
Resumen	IV
1. Antecedentes.....	V
2. Introducción... ..	VI
3. Planteamiento del problema.....	XVII
4. Justificación.....	XVIII
5. Hipótesis.....	XVIII
6. Pregunta de investigación.....	XVIII
7. Objetivos.....	XVIII
8. Materiales y metodología	XIX
9. Resultados	XXI
10. Discusión.....	XXV
11. Conclusión	XXVI
12. Literatura científica citada	XXVII

ABREVIATURAS

ASCO: *Sociedad Americana de Oncología Clínica*

CCR: *Cáncer colorrectal*

Gy: *Gray*

FOLFOX: *5-fluorouracilo, ácido folínico, oxaliplatino*

FOLFIRI: *5-fluorouracilo, ácido folínico, irinotecan*

RT: *Radioterapia*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

RMN: *Resonancia magnética nuclear*

PET CT: *Tomografía por emisión de positrones, Tomografía computarizada*

SG: *Supervivencia global*

SLE: *Supervivencia libre de enfermedad*

SLP: *Supervivencia libre de progresión*

GLOSARIO DE TERMINOS

- ❖ *Quimioterapia Neoadyuvante: Modalidad de tratamiento implementado previo al tratamiento locorregional, ya sea quirúrgico o por radioterapia.*
- ❖ *Quimioterapia Adyuvante: Modalidad de tratamiento implementado posterior a control local ya sea quirúrgico o por radioterapia.*
- ❖ *Supervivencia global: período comprendido entre la primera biopsia diagnóstica y la última fecha de seguimiento o muerte.*
- ❖ *Supervivencia libre de enfermedad: Aleatorización hasta la recurrencia local o sistémica, implica que alcanzaron la resección completa.*
- ❖ *Supervivencia libre de progresión: Aleatorización hasta la evidencia de progresión o muerte (lo primero que ocurra).*

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con cáncer con frecuencia desarrollan desnutrición, un factor de riesgo significativo con respecto a la morbilidad y mortalidad relacionada con el tratamiento, así como a la falla del tratamiento. (2) El Cáncer Colorectal (CCR) se considera la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en los Estados Unidos y es el tercero más común en hombres y mujeres. El INP es un indicador nutricional e inmunológico pronóstico. INP bajo se caracterizó como un factor pronóstico independiente para complicaciones postoperatorias y supervivencia a corto plazo en varios carcinomas del sistema digestivo.

Objetivo: Determinar la relación de INP y supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, incluyo en total 702 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal que recibieron tratamiento en el instituto nacional de Cancerología entre el periodo comprendido entre 2011- 2013.

Resultados: El 52 % (357) represento hombres y el 48 % mujeres (350) a mujeres, < 45 años 26.9% (185), > 45 años 73.1% (502). Pacientes con cáncer de colon 48.2% (331), cancer de recto 51.8% (356). En relación al grado de diferenciación Bien diferenciado 26.2% (180), moderadamente diferenciado 56.5% (388), poco diferenciado 14.7% (101), No determinado 18 (2.6). presencia de metástasis hepáticas 39.2% (269). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier INP colorectal >40 21.8% (151), un INP < 40, 78.2% (536). IC0.6 (0.43 a 0.97) P:0.03, INP Colon >40 fueron 17.2% (57), un INP <40 fueron 82.8% (274). P: 0.127, INP Recto >40 fueron 26.4% (94), un INP <40 fueron 73.6% (262). P:0.026

Conclusiones

Los pacientes con Cancer colorectal con INP <40 tiene una peor supervivencia global en relación a los que tienen un INP >40. El análisis PNI podría incluirse en la evaluación de rutina de pacientes con cáncer colorrectal.

ANTECEDENTES:

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias con mayor incidencia en la actualidad. Aunque ya en épocas antiguas se describieron los tumores del colon, no fue hasta el siglo XVIII cuando empezó a desarrollarse el tratamiento de esta enfermedad. Las opciones terapéuticas del cáncer colorrectal han evolucionado de forma importante hasta nuestros días, pero la historia demuestra que el estancamiento de los conocimientos no es beneficioso para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas. (12)

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer que se diagnostica con más frecuencia tanto en los hombres como en las mujeres en los Estados Unidos. Para el año 2018, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para este cáncer en los Estados Unidos son: 97,220 casos nuevos de cáncer de colon, 43,030 casos nuevos de cáncer de recto. El cáncer colorrectal es la tercera causa principal de fallecimientos asociados al cáncer en hombres y mujeres en los Estados Unidos. Se espera que causará alrededor de 50,630 muertes durante 2018. (11)

INTRODUCCIÓN.

Los pacientes con cáncer con frecuencia desarrollan desnutrición, un factor de riesgo significativo con respecto a la morbilidad y mortalidad relacionada con el tratamiento, así como a la falla del tratamiento. En consecuencia, los intentos de evaluar con precisión y mejorar enérgicamente los estados nutricionales de los pacientes desnutridos están en curso. (2)

El Cáncer Colorectal (CCR) se considera la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en los Estados Unidos y es el tercero más común en hombres y mujeres. El CCR se consideraba una enfermedad de los adultos mayores, pero en la actualidad se observa un incremento en la incidencia en el grupo de edad más joven. (1, 5)

Varios indicadores nutricionales e inmunológicos, como PNI, relación de plaquetas a linfocitos (PLR), relación de neutrófilos a linfocitos (NLR) y el puntaje de pronóstico de Glasgow (GPS), han funcionado eficazmente como los factores evaluables para descubrir el pronóstico de pacientes con cáncer y para obtener la terapia óptima. Estudios recientes mostraron que el PNI bajo se caracterizó como un factor pronóstico independiente para complicaciones postoperatorias y supervivencia a corto plazo en varios carcinomas del sistema digestivo. Además, PNI ha sido ampliamente evaluado en la práctica clínica debido a su eficiencia, simplicidad y conveniencia para predecir el estado preoperatorio y el riesgo quirúrgico para los pacientes con cáncer gastrointestinal. (16)

MARCO TEÓRICO

1. Epidemiología Cáncer colorectal

El Cáncer Colorectal (CCR) se considera la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en los Estados Unidos y es el tercero más común en hombres y mujeres. El CCR se consideraba una enfermedad de los adultos mayores, pero en la actualidad se observa un incremento en la incidencia en el grupo de edad más joven. Se considera que los pacientes jóvenes con CCR tienen un peor pronóstico debido a la etapa avanzada en la presentación y el diagnóstico. El riesgo acumulativo de desarrollar CCR es de aproximadamente el 6%. De acuerdo con un registro entre 1998-2002, el CCR representa el 3.8% de los nuevos casos de cáncer en México y se estima que para el 2015 se presentarán 93,090 nuevos casos de cáncer de colon y 39,610 casos de cáncer de recto, con incremento del 36% de

casos y defunciones. Se espera que 1,658,370 nuevos casos sean diagnosticados en el año 2015 en EE. UU. y una mortalidad de 589,430 pacientes (1,620 casos por día): el CCR es el segundo mayor contribuyente a la mortalidad relacionada con el cáncer. (1, 5)

En México ocupa el 3er lugar en incidencia y el 7mo en mortalidad global. En el INCAN en el registro de tumores del 2000-2004 es el 11vo lugar en incidencia en hombres y el 12-13 en mujeres.

2. Carcinogénesis:

Se describen tres vías de carcinogénesis:

- Inestabilidad cromosomal: es la teoría adenoma- carcinoma, mediada por APC / K-RAS / DCC / P53. Explica 60-70% de los casos.
- Inestabilidad microsatelital: explica el síndrome de Lynch, mediada por hMLH1 principalmente. Explica 15% de los casos.
- Neoplasia serrata: mutaciones de B-RAF y hMLH1 con progresión más rápida al carcinoma. Explica 35% de los casos.(2)

3. Vías de diseminación del cáncer colorrectal.

Las vías de diseminación del cáncer colon y recto son tres: por invasión directa a órganos vecinos, por diseminación sanguínea y por diseminación linfática. La diseminación a distancia del cáncer colon depende de la localización del tumor primario. Generalmente los tumores situados en colon y recto superior metastatizan por vía portal en el hígado, desde donde se extienden a otros órganos; los tumores situados en el recto distal drenan por las venas hemorroidales inferiores a las hipogástricas y cava inferior por lo que suelen metastatizar directamente a los pulmones. Se encuentran metástasis en el momento del diagnóstico en el 25 % de los pacientes y se localizan con mayor frecuencia en ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmón, hueso, peritoneo y cerebro.

4. Clasificación TNM para el Cáncer colorrectal.

Tumor primario T

TX: Tumor primario no puede ser evaluado

- T0: No hay evidencia de tumor primario
- Tis: Carcinoma in situ: carcinoma intraepitelial o intramucoso (afectación de la lámina propia sin extensión a través de la mucosa muscular)
- T1: El tumor invade la submucosa (a través de la muscularis mucosa pero no en la muscular propia)
- T2: El tumor invade la muscularis propia
- T3: El tumor invade a través de la muscularis propia en los tejidos pericorectales
- T4: El tumor invade el peritoneo visceral o invade o se adhiere al órgano o estructura adyacente
- T4a: El tumor invade a través del peritoneo visceral (incluida la perforación macroscópica del intestino a través del tumor y la invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación a la superficie del peritoneo visceral)
- T4b: El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras

Nódulos linfáticos regionales (N)

- NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
- N0: No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales
- N1: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales (tumor en los ganglios linfáticos que miden ≥ 0.2 mm) o cualquier cantidad de depósitos tumorales están presentes y todos los nódulos identificables son negativos
- N1a: Metástasis en 1 ganglio linfático regional
- N1b: Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
- N1c: Depósito (s) tumoral (s) en la subserosa, el mesenterio o tejidos no peritonealizados, pericólicos o perirrectal / mesorectal sin metástasis ganglionar regional

N2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos

N2a: Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales

N2b: Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

M0: No hay metástasis a distancia por imágenes u otros estudios, no hay evidencia de tumor en sitios u órganos distantes. (Esta categoría no es asignada por patólogos).

M1: Metástasis en uno o más sitios u órganos distantes o metástasis peritoneales

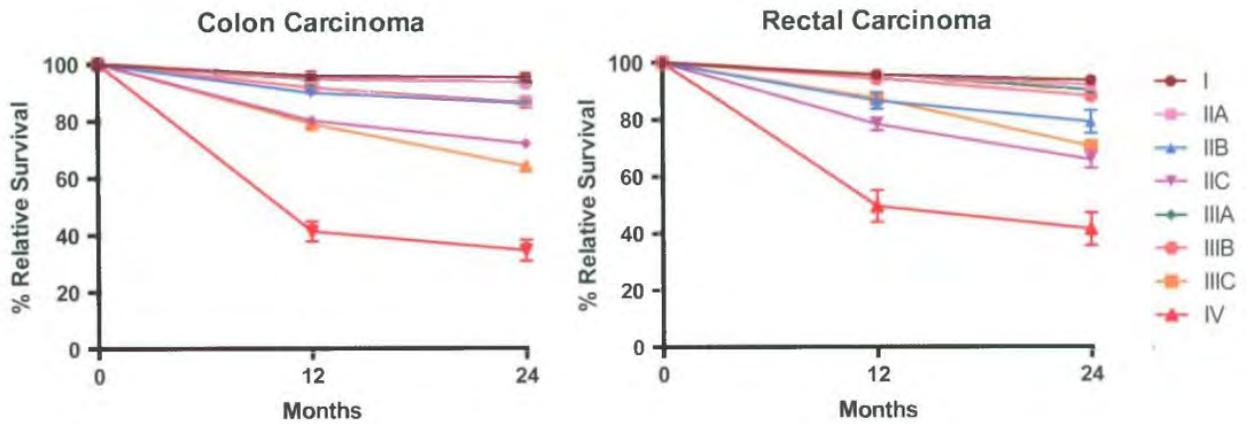
M1a: Metástasis confinada a 1 órgano o sitio (p. Ej., Hígado, pulmón, ovario, nódulo no regional) sin metástasis peritoneal

M1b: Metástasis a dos o más sitios u órganos sin metástasis peritoneal

M1c: Metástasis en la superficie peritoneal sola o con otras metástasis en el sitio u órgano

Etapa 0:	Tis	N0	M0
Etapa I:	T1 - T2	N0	M0
Etapa IIA:	T3	N0	M0
Etapa IIB:	T4a	N0	M0
Etapa IIC:	T4b	N0	M0
Etapa IIIA:	T1 - T2	N1 / N1c	M0
	T1	N2a	M0
Etapa IIIB:	T3 - T4a	N1 / N1c	M0
	T2 - T3	N2a	M0
	T1 - T2	N2b	M0
Etapa IIIC:	T4a	N2a	M0
	T3 - T4a	N2b	M0
	T4b	N1 - N2	M0
Etapa IVA:	cualquier T	cualquier N	M1a
Etapa IVB:	cualquier T	cualquier N	M1b
Etapa IVC:	cualquier T	cualquier N	M1c

5. Pronóstico y tasas de supervivencia.



6. Factores de riesgo / protección:

- Alcohol: 1.82 cuando se toman más de 100 gr de al día.
- Tabaco: 1.25, más importante cuando se ha fumado más de 30 años.
- DM: 1.26 / BRCA: 3.81 / Obesidad: 1.8 con IMC >30.
- Ca. Próstata / de privación de andrógeno: 1.36 / Radiación: 2.36
- Colectomía. 1.77.
- CUCI / CROHN: 2.2
- Consumo de carne: 2.49
- Café: 0.99 / Ejercicio 0.76 / Estatinas 0.92 / Reemplazo hormonal 0.81/ B6 0.80 / Aspirina 0.35-0.57 (3)

7. Desnutrición y Cáncer

La nutrición juega un importante papel en el enfermo con cáncer, ya que la prevalencia de malnutrición en estos pacientes es elevada, sobre todo en las fases finales de la enfermedad. Se estima, en distintos estudios, que el 40-80 % tiene algún grado de malnutrición. (6, 7)

Ésta va a suponer un importante aumento de la mortalidad (es un factor de riesgo independiente de mortalidad), pero también se asocia a un aumento en la morbilidad, se alarga la estancia hospitalaria y, por tanto, aumenta el gasto sanitario generado. No todos los tipos de cáncer van a producir el mismo grado de malnutrición, sino que depende de la localización y la extensión del tumor. Así, los tumores gástricos y pancreáticos son los que asocian una malnutrición más severa, mientras que el cáncer de mama, algunos linfomas y la leucemia casi no alteran el estado nutricional. Del mismo modo, algunos tumores, a pesar de tener un tamaño pequeño, interfieren con distintas funciones relacionadas con la capacidad de alimentarse o la disponibilidad de alimentos (p. ej., tumores de cabeza y cuello) que van a contribuir a la malnutrición. Con frecuencia se utiliza el término caquexia por cáncer o síndrome de caquexia-anorexia por cáncer. Se incluye bajo esta denominación un complejo síndrome que asocia anorexia, debilidad, alteraciones metabólicas y catabolismo tisular, asociado a la disfunción de distintos órganos. Clínicamente se caracteriza por una pérdida progresiva de peso de forma involuntaria, acompañada de anorexia, debilidad y atrofia muscular, alteraciones inmunes y de la capacidad de atención y concentración. Parece ser que la producción de algunas citoquinas, como el factor de

necrosis tumoral (TNF) e interleukinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), es uno de los mecanismos que determinan la aparición de este síndrome, ya sean producidas por el huésped en respuesta al tumor como por el propio tumor. Dentro de los factores que contribuyen al desarrollo de la malnutrición se encuentran, por un lado, los derivados del propio tumor, y por otro, los del tratamiento de la enfermedad tumoral (cirugía, quimioterapia y radioterapia). Entre los más característicos se incluyen la anorexia, alteraciones en la percepción de las características organolépticas de los alimentos, alteraciones mecánicas o funcionales en el proceso de digestión o absorción de nutrientes (estenosis, obstrucción intestinal, síndrome de malabsorción) y alteraciones metabólicas asociadas al cáncer. Existe suficiente evidencia científica de que una intervención nutricional adecuada es capaz de prevenir las complicaciones de la malnutrición, mejorar tanto la calidad de vida como la tolerancia y respuesta al tratamiento y acortar la estancia hospitalaria. Por tanto, estaría justificada una evaluación correcta del estado nutricional para detectar los pacientes que sufren malnutrición o que están en riesgo de padecerla con el fin de iniciar un adecuado tratamiento nutricional lo más precozmente posible. Para llevar a cabo un certero abordaje nutricional es necesaria la existencia de un equipo terapéutico multidisciplinar que trabaje en base a un programa protocolizado de tratamiento. La valoración del estado nutricional debe realizarse en cada paciente al diagnóstico de la enfermedad tumoral y, de forma secuencial, a lo largo de su evolución. Por ello sería necesario disponer de un método de valoración del estado de nutrición que sea sencillo de realizar, reproducible, pueda ser llevado a cabo por cualquier terapeuta, de bajo coste y capaz de identificar a pacientes con déficit nutricional o riesgo de malnutrición. Tradicionalmente se han utilizado métodos antropométricos, bioquímicos, encuestas dietéticas y marcadores clínicos para definir el tipo y grado de malnutrición.(8)

La astenia, la anorexia y la pérdida de peso son síntomas claves que hacen sospechar a todos los clínicos la presencia de un tumor, reflejando la importancia de los problemas nutricionales y las dificultades que tienen muchos pacientes con cáncer para realizar una dieta correcta. A las alteraciones generales inducidas por la neoplasia se suman los efectos locales de la misma, especialmente en los tumores del tubo digestivo y los efectos secundarios de la cirugía, quimioterapia y radioterapia que, en muchas ocasiones, dificultan o impiden la alimentación oral del paciente¹ (tabla I). Por ello hay que separar los efectos generales, aplicables a cualquier tipo de tumor, de los problemas concretos de diferentes tumores, principalmente del aparato digestivo, en los que hay situaciones específicas que

dificultan o impiden realizar una dieta normal. En aquellos pacientes en situación terminal, en los que se ha perdido cualquier esperanza de tratamiento eficaz, la dieta forma parte del tratamiento compasivo y no sólo contribuye a aliviar el sufrimiento del paciente, sino que también mejora, aunque sea marginalmente, su estado general. La evolución clínica de un paciente con cáncer depende de la eficacia del tratamiento sobre la enfermedad de base y de la remisión o curación de la misma. No cabe esperar un efecto importante de la dieta cuando la enfermedad clínica progresa o en pacientes en situación terminal. El mejor método para controlar la eficacia de la dieta en el tratamiento nutricional del paciente es el control del peso, siempre que éste no presente edemas o crecimiento tumoral. Cuando un paciente desnutrido no gana peso o continúa perdiéndolo, por ingesta oral insuficiente es obligado recurrir a la alimentación artificial por sonda nasogástrica u otro método de acceso al tubo digestivo.(8)

8. Situaciones relacionadas con el efecto general del tumor

Anorexia tumoral y saciedad precoz La anorexia es un síntoma frecuente en los pacientes con cáncer. En ocasiones es una consecuencia del tratamiento (cirugía, radioterapia o quimioterapia) o de las complicaciones como infecciones o depresión. Sin embargo, en la mayoría de los casos es mediada por el mismo tumor a través de diversos mecanismos humorales que actúan sobre el sistema neuroendocrino. La anorexia no se asocia con igual intensidad a todos los tumores, ni tampoco guarda relación con la carga tumoral²⁻³. Se puede estimular la alimentación oral mejorando la preparación culinaria y la presentación de los platos, variando con frecuencia los alimentos y la forma de preparación. También es importante prestar atención a la textura de las comidas, para disminuir el esfuerzo que representa la ingesta en algunos pacientes debilitados. Es importante cuidar el ambiente en el que se realizan las comidas y procurar un entorno agradable, preferiblemente con familiares y amigos, en situaciones tranquilas y relajadas, evitando los lugares con olor a comida. El momento del día en que se ofrecen los alimentos también juega un papel importante. Con frecuencia los pacientes con cáncer se encuentran mejor y tienen más apetito por la mañana, que disminuye a medida que avanza el día. Este fenómeno se ha atribuido a retardo en la digestión y el vaciado gástrico por disminución de las secreciones gastrointestinales y atrofia de la mucosa digestiva. Es aconsejable realizar varias comidas al día, en pequeñas tomas y preferiblemente durante la mañana, con alimentos energéticamente densos como legumbres, pasta, arroz y estofados. Los postres de flanes,

helados, natillas, arroz con leche o productos de repostería ayudan a aumentar el aporte energético y proteico. Los líquidos deben administrarse fuera de las comidas, para evitar la saciedad por repleción gástrica⁴. No se debe omitir ninguna comida y se debe intentar incluir batidos hipercalóricos, bien preparados en casa a base de leche, nata y azúcar (tabla II), o bien en forma de preparados comerciales con una densidad calórica de 1,5 a 2 kcal/ml. Los suplementos diseñados especialmente para pacientes con cáncer como Prosure® o Resource Support® en el caso de algunos tumores como el cáncer de páncreas disminuye la pérdida de peso y contribuye a mejorar el estado general. Cuando el paciente presenta intensa anorexia, que le impide comer prácticamente cualquier alimento, es importante conseguir su colaboración, haciéndole ver que la dieta o los suplementos forman parte de su tratamiento al igual que la quimioterapia y radioterapia. Cuando un paciente pierde peso, a pesar de todas modificaciones de la dieta y el uso de estimulantes del apetito como el acetato de megestrol¹⁵, es necesario recurrir a algún método de alimentación artificial preferiblemente a través del tubo digestivo. Tanto en los casos de anorexia ligera como intensa, el acetato de megestrol (Maygace®) mejora el apetito y produce ganancia de peso principalmente por aumento de la masa grasa más bien que de la masa magra. La dosis habitual es de 160 mg cada 12 horas, aunque se han llegado a utilizar hasta 800 mg cada 12 horas. No se debe prescribir en casos de insuficiencia hepática o en pacientes con riesgo de trombosis venosa. La evolución social de la familia en los últimos años ha contribuido a disminuir los recursos culinarios y el tiempo necesario para preparar comidas variadas y apetitosas; por ello cada vez es más necesario recurrir a los suplementos nutricionales para ayudar a mantener un estado de nutrición correcto. En la tabla III se encuentra una lista de recomendaciones para los pacientes con anorexia. (4)

En particular, los pacientes con LARC tienden a tener un peor estado nutricional como consecuencia de una mayor duración de la enfermedad y síntomas obstructivos. Además, durante la TRC neoadyuvante, los pacientes pueden desarrollar desnutrición agravada después de las toxicidades gastrointestinales (GI) de alto grado inducidas por la TRC. En este contexto, las evaluaciones del estado nutricional para detectar pacientes desnutridos podrían ser un paso importante para mejorar los resultados del paciente, y dicha monitorización debe realizarse en un seguimiento en serie.(2)

9. Cáncer e inflamación

La creciente evidencia indica que la inflamación juega un papel importante en la tumorigénesis. Un microambiente inflamatorio es un componente esencial de los tumores (3). La inflamación relacionada con el cáncer puede influir en la proliferación celular, migración de células tumorales, invasión, metástasis, supervivencia celular, angiogénesis, etc. (4).

10. Índice Pronóstico nutricional

El índice nutricional se introdujo inicialmente para funcionar como un predictor de riesgo quirúrgico por Buzby *et al.* en 1980 (12), que fue confirmado por Onodera *et al.* en 1984 (13). Estudios recientes mostraron que el PNI bajo se caracterizó como un factor pronóstico independiente para complicaciones postoperatorias y supervivencia a corto plazo en varios carcinomas del sistema digestivo (14, 15, 16). Además, PNI ha sido ampliamente evaluado en la práctica clínica debido a su eficiencia, simplicidad y conveniencia para predecir el estado preoperatorio y el riesgo quirúrgico para los pacientes con cáncer gastrointestinal (17, 12)

Dentro de los numerosos factores que se han estudiado, tanto en forma de parámetros aislados o agrupados en índices pronósticos, se incluye el índice de Onodera (IO), también denominado índice pronóstico nutricional. El IO combina los valores de linfocitos circulantes y albúmina sérica, teniendo por tanto características de marcador nutricional e inmunológico.

Siguiendo las indicaciones de su autor, el índice de Onodera se calculó mediante la fórmula: $[10 \times \text{albúmina sérica (g/dl)} + 0,005 \times \text{cifra de linfocitos circulantes/mm}^2]$ y se consideraron bajos o patológicos los valores del IO menor de 40. (3)

Los estudios sobre el IO como factor pronóstico en el carcinoma colorrectal son muy escasos y se limitan al área geográfica de Japón y China, no habiendo encontrado en la revisión bibliográfica efectuada ningún trabajo realizado en pacientes occidentales. (3)

11. Estudios realizados en IPN y Cáncer

- IPN Cáncer gástrico

El Índice Pronóstico nutricional (IPN) combina los valores de los linfocitos circulantes y la albúmina sérica y, en la literatura asiática, se le ha relacionado con el pronóstico tras la resección R0 del cáncer gástrico.

Revisaron 234 carcinomas gástricos consecutivos, determinando la supervivencia global y la específica por el tumor. Consideraron patológicos los valores del IPN pre-tratamiento < 40 . Realizamos un análisis univariante y multivariante de las supervivencias según el IPN, incluyendo las siguientes variables de ajuste: edad > 70 años, ASA anestésico al diagnóstico, tamaño de la neoplasia > 5 cm, tipo macroscópico infiltrante, grado indiferenciado y estadificación clínica TNM mediante ecoendoscopia y/o TAC. resultados. El análisis univariante registró una mayor supervivencia global y específica en los casos con $IPN \geq 40$ versus $IPN < 40$: [HR = 2,28; IC 95% = (1,60-3,26); $p < 0,001$] y [HR = 2,35; IC 95% = (1,63-3,39); $p < 0,001$], respectivamente. El análisis multivariante confirmó un mejor pronóstico independiente en los casos con $IO \geq 40$: supervivencia global: [HR = 1,48; IC 95% = (1,02-2,16); $p = 0,040$], supervivencia específica: [HR = 1,51; IC 95% = (1,03-2,23); $p = 0,036$]. Las conclusiones del estudio En el momento del diagnóstico del cáncer gástrico e incluyendo la totalidad de los casos registrados, un $IPN \geq 40$ se acompaña de una supervivencia global y específica por el tumor significativamente mayor. (9)

- **IPN Cáncer colorectal**

Este estudio tiene el objetivo explorar la importancia clínica y el potencial pronóstico predictivo del índice de nutrición pronóstica (PNI) en pacientes con carcinoma colorrectal. Este estudio retrospectivo incluyó un total de 1321 pacientes que fueron diagnosticados con cáncer colorrectal y que habían sido tratados quirúrgicamente entre enero de 1994 y diciembre de 2007. El nivel de PNI se determinó de acuerdo con la siguiente fórmula: $10 \times \text{albúmina sérica (g / dL)} + 0.005 \times \text{recuento total de linfocitos (por mm}^3\text{)}$. Se determinó el impacto de la PNI en las características clinicopatológicas y la supervivencia general (SG). El valor de corte óptimo de la PNI se estableció en 45. Los pacientes en el grupo de baja PNI tenían un mayor potencial para tener características histológicas agresivas, tumores avanzados (T), afectación ganglionar (N), metástasis (M) y TNM en comparación con aquellos en el grupo alto-PNI. El grupo de baja PNI tuvo un sistema operativo peor que el grupo de alto PNI (tasa de supervivencia a 5 años de 56,1 vs 64,8%, respectivamente, $P < 0,05$). Además, el valor

de PNI fue un factor de pronóstico independiente para el cáncer colorrectal en este estudio. La SG fue significativamente menor en el grupo de baja PNI que en el grupo de alta PNI en pacientes con TNM en estadio II y III. El PNI preoperatorio es un marcador simple y útil para predecir las características clinicopatológicas y los resultados de supervivencia a largo plazo en pacientes con carcinoma colorrectal. El análisis PNI debe incluirse en la evaluación de rutina de pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado. (10)

- **INP y carcinoma de sistema digestivo**

Un metanálisis para determinar el potencial predictivo de PNI en cánceres del sistema digestivo. Veintitrés estudios con un total de 7384 pacientes con carcinomas del sistema digestivo participaron en este metanálisis. Un PNI menor se asoció significativamente con la supervivencia general (SG) más corta [Índice de riesgo (FC) 1.83, intervalo de confianza (IC) del 95% 1.62-2.07], la peor supervivencia sin enfermedad (SSE) (HR 1.85, IC 95% 1.19-2.89), y la tasa más alta de complicaciones postoperatorias (HR 2.31, IC 95% 1.63-3.28). En conclusión, se permitió que PNI funcionara como un indicador eficiente para el pronóstico de pacientes con carcinomas del sistema digestivo

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con cáncer con frecuencia desarrollan desnutrición, un factor de riesgo significativo con respecto a la morbilidad y mortalidad relacionada con el tratamiento, así como a la falla del tratamiento. (2)

La inflamación relacionada con el cáncer puede influir en la proliferación celular, migración de células tumorales, invasión, metástasis, supervivencia celular, angiogénesis, etc. (4)

Se ha informado que la inflamación juega un papel importante en la progresión del cáncer, y se ha informado que varios marcadores inflamatorios son marcadores pronósticos.

Recientemente, el índice pronóstico nutricional < 40 informó que correlaciona con mal pronóstico en pacientes con carcinoma colorrectal en paciente del oriente. (9-10).

Por lo que el presente estudio pretende evaluar el valor pronóstico del INP en pacientes con cáncer colorrectal.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más comunes de la vía digestiva y la tercera causa principal de muerte relacionada con el cáncer en el mundo. (1). A pesar de las mejoras en las quimioterapias y agentes biológicos, la supervivencia es rara vez más de tres años.(2)

Recientemente, la relación INP informó que se correlaciona con mal pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal.

Realizamos un estudio retrospectivo para evaluar la relación del IPN y supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal.

HIPÓTESIS

Los pacientes con un Índice pronóstico nutricional menor de 40 tienen un peor pronóstico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los pacientes con un Índice pronóstico nutricional menor de 40 tienen un peor pronóstico?

OBJETIVOS

Objetivo general:

“Determinar la relación de INP y supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal”.

Objetivos secundarios

- Evaluar la relación INP con supervivencia global en paciente con Cáncer colorrectal.
- Evaluar la relación INP con la presencia de metástasis en pacientes con Cáncer colorrectal.
- Evaluar la relación INP con supervivencia global en pacientes con cáncer de colon.
- Evaluar la relación INP con supervivencia global en pacientes con cáncer de recto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Retrospectivo

Población

Pacientes con el diagnóstico de cáncer colorrectal durante el periodo del 2011 – 2013 del Instituto Nacional de Cancerología.

Periodo de estudio

Los pacientes se incluyeron del 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre del 2013.

Calculo de la muestra y sistema de muestreo

Tipo de Muestreo

Criterios de selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- ✚ Pacientes cáncer colorrectal.
- ✚ Mayores de 18 años.
- ✚ Emparejadas por edad, subtipo inmunohistoquímico y estadio del cáncer colorrectal.
- ✚ Con datos disponibles sobre la edad al momento del diagnóstico, histología tumoral, tamaño, clasificación histológica y estado ganglionar.

Criterios de exclusión:

- ✚ Las pacientes con información incompleta.
- ✚ Pacientes con doble primario.

RECOLECCION DE LA INFORMACION Y PROCEDIMIENTOS

Se identificaron los pacientes con cáncer colorrectal.

Todos los pacientes se inscribieron en el departamento de tumores gastrointestinales del instituto nacional de cáncer en México.

1. Se determinó variables a analizar
2. Se creó una base de datos en el sistema SPSS versión 25
3. Se procedió al análisis e interpretación de datos.
4. Se elaboró de gráficas correspondientes

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La distribución de las covariables según el cáncer de mama al inicio del estudio se analizó utilizando la prueba χ^2 y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, mientras que la prueba t se utilizó para verificar si una relación se mantuvo para las variables cuantitativas.

La asociación se consideró estadísticamente significativa cuando $p < 0,005$.

Los análisis de supervivencia general de INP < 40 o > 40 se realizaron con el método de Kaplan-Meier.

La prueba de log-rank se utilizó para determinar si las diferencias en las curvas de supervivencia (pacientes INP < 40 y > 40) se deben al azar ($p < 0,005$).

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS 25.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación y el comité de investigación con el número de registro para usar sus datos clínicos y patológicos para este estudio retrospectivo.

RESULTADOS

Características del paciente y tratamientos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal que recibieron tratamiento en el instituto nacional de Cancerología entre el periodo comprendido entre 2011- 2013. El 52 % (357) represento hombres y el 48 % mujeres (350) a mujeres, < 45 años 26.9% (185), > 45 años 73.1% (502). Pacientes con cáncer de colon 48.2% (331), cancer de recto 51.8% (356). En relación al grado de diferenciación Bien diferenciado 26.2% (180), moderadamente diferenciado 56.5% (388), poco diferenciado 14.7% (101), No determinado 18 (2.6). presencia de metástasis hepáticas 39.2% (269).

La proporción de pacientes con afección de más de 2 sitios de metastásis fue 44.6 %(120). El tiempo medio de seguimiento fue 5 años. Tabla 1.

La tabla 1 muestra las características basales de los pacientes comparada entre la población con un índice nutricional bajo y alto. Como se observa hay una asociación significativa con

Tabla 1 Características Clínicas entre la población de índice nutricional > 40 y 40

	Total n(%) 687 (100)	Índice Nutricional < 40 BAJO n(%) 537 (78.2%)	Índice Nutricional >40 n(%) 150 (21.8%)	Valor de p
Edad				0.114
< 45 años	185 (26.9)	137 (25.5)	48 (32)	
>45 años	502 (73.1)	400 (74.5)	102 (68)	
Género				0.455
Hombre	357 (52)	275 (51.2)	82 (54.7)	
Mujer	330 (48)	262 (48.8)	68 (45.3)	
K				0.778
50	2 (.29)	2 (0.3)	-	
60	8 (1.2)	8 (1.5)	-	
70	23 (3.3)	20 (3.7)	3 (2)	
80	148 (21.5)	127 (23.6)	21 (14)	
90	292 (42.5)	226 (42.1)	66 (44)	
100	161 (23.4)	113 (21)	48 (32)	
ND	53 (7.7)	41 (7.6)	12 (8)	
Localización de Tumor				0.127
Colon	331 (48.2)	267 (49.7)	64 (42.7)	
Recto	356 (51.8)	270 (50.3)	86 (57.3)	
Metastásis Hepáticas				0.026*
Presente	269 (39.2)	222 (41.3)	47 (31.3)	
Ausente	418 (60.8)	315 (58.7)	103 (68.7)	
Grado de Diferenciación				0.226
Bien	180 (26.2)	140 (26.1)	40 (26.7)	
Moderado	388 (56.5)	311 (57.9)	77 (51.3)	

Poco	101 (14.7)	76 (14.2)	25 (16.7)	
No Determinado	18 (2.6)	10 (1.86)	8 (5.3)	
Sitios de metastásis				0.430
1 sitio de mets.	149 (55.39)	127 (57.2)	22 (46.8)	
>de un sitio de mets.	120 (44.60)	95 (42.79)	25 (53.19)	

INP y Supervivencia

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con CCR con INP <40 mostro que hubo una diferencia estadísticamente significativa de la SG en relación a CCR con INP >40 (P: 0.03). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con Cáncer de colon con INP < 40 no fue estadísticamente significativo (P:0.12), en relación a cancer de recto si fue estadísticamente significativo con INP <40 (P: 0.02),

INP colorectal >40 21.8% (151), un INP < 40, 78.2% (536). IC0.6 (0.43 a 0.97) P:0.03

INP Colon >40 fueron 17.2% (57), un INP <40 fueron 82.8% (274). P: 0.127

INP Recto >40 fueron 26.4% (94), un INP <40 fueron 73.6% (262). P:0.026

Gráfico 1: INP y SG en Cancer Colorectal

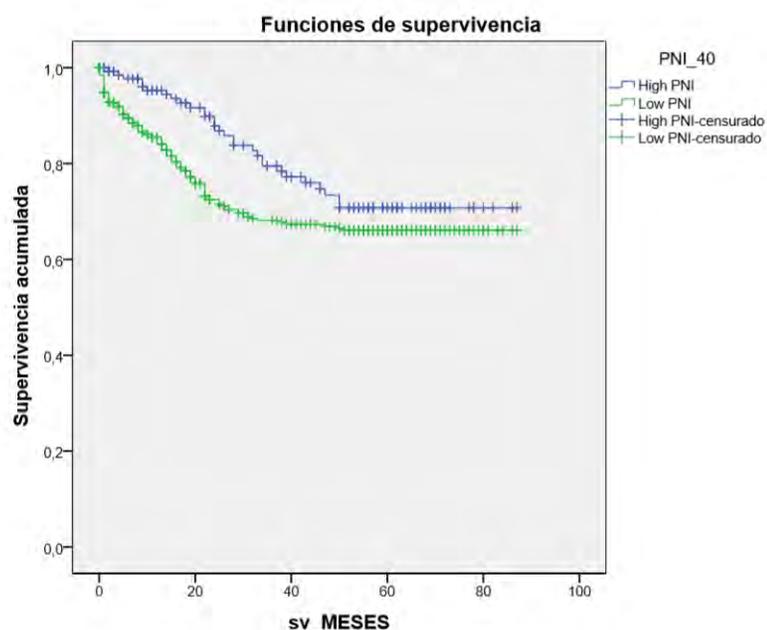


Gráfico 2: INP y SG Cáncer Colon

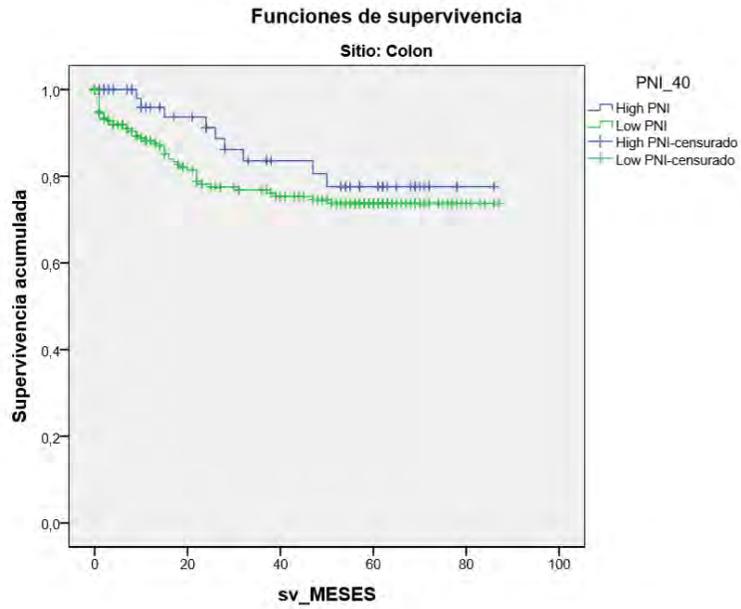
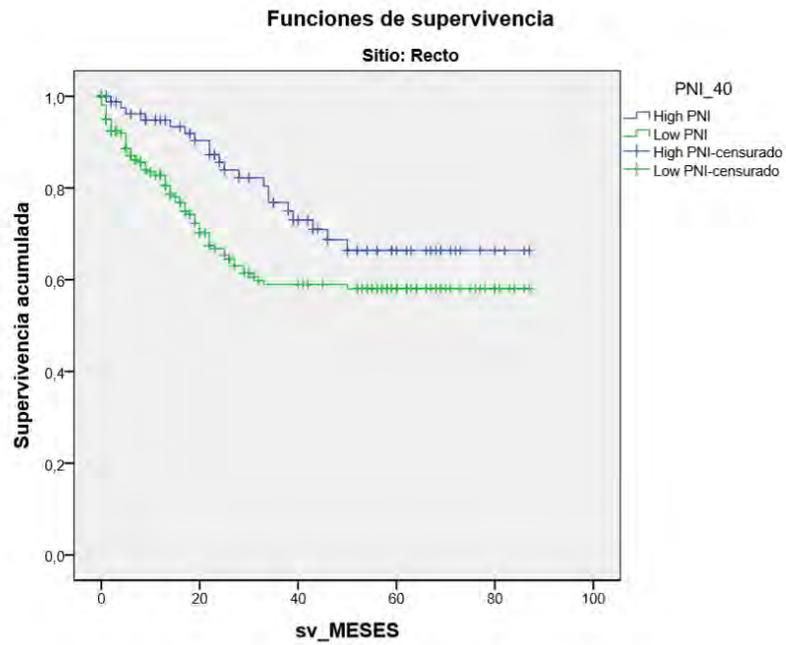


Gráfico 3: INP y SG en Cáncer de Recto



DISCUSIÓN

Los pacientes con cáncer con frecuencia desarrollan desnutrición, un factor de riesgo significativo con respecto a la morbilidad y mortalidad relacionada con el tratamiento, así como a la falla del tratamiento. En consecuencia, los intentos de evaluar con precisión y mejorar enérgicamente los estados nutricionales de los pacientes desnutridos están en curso. (2)

El estudio de Borda y cols. determinó el impacto de la PNI en las características clinicopatológicas y la supervivencia general. El valor de corte óptimo de la PNI se estableció en 45. Los pacientes en el grupo de baja PNI tenían un mayor potencial para tener características histológicas agresivas, tumores avanzados (T), afectación ganglionar (N), metástasis (M) y TNM en comparación con aquellos en el grupo alto-PNI. El grupo de baja PNI tuvo un sistema operativo peor que el grupo de alto PNI (tasa de supervivencia a 5 años de 56,1 vs 64,8%, respectivamente, $P < 0,05$). Además, el valor de PNI fue un factor de pronóstico independiente para el cáncer colorrectal en este estudio. El PNI preoperatorio es un marcador simple y útil para predecir las características clinicopatológicas y los resultados de supervivencia a largo plazo en pacientes con carcinoma colorrectal. El análisis PNI debe incluirse en la evaluación de rutina de pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado. (10)

Zhao y cols, realizaron un metanálisis para determinar el potencial predictivo de PNI en cánceres del sistema digestivo. Veintitrés estudios con un total de 7384 pacientes con carcinomas del sistema digestivo participaron en este metanálisis. Un PNI menor se asoció significativamente con la supervivencia general (SG) más corta [Índice de riesgo (FC) 1.83, intervalo de confianza (IC) del 95% 1.62-2.07], la peor supervivencia sin enfermedad (SSE) (HR 1.85, IC 95% 1.19-2.89), y la tasa más alta de complicaciones postoperatorias (HR 2.31, IC 95% 1.63-3.28). Entre los cinco tipos de carcinomas, la HR más alta se mostró en los pacientes con carcinoma gástrico (FC agrupado 2.07, IC 95% 1.72-2.49) seguida de carcinoma colorrectal (HR 1.93 agrupada, IC 95% 1.39-2.68), carcinoma esofágico (agrupado HR 1.80, IC 95% 1.16-2.80), carcinoma hepatocelular (HR agrupado 1.75, IC 95% 1.32-2.32), y carcinoma pancreático (HR agrupado 1.58, IC 95% 1.28-1.94).

En el estudio que realizamos, se tomo como corte INP 40. Los pacientes con cáncer colorrectal con menor INP tienen una peor supervivencia global. Al tomar sólo en cuenta

los de colon, INP <40 no es estadísticamente significativo P:0.1, Sin embargo en recto si es estadísticamente significativo P:0.02.

Conclusiones

Los pacientes con Cáncer colorrectal con INP <40 tiene una mejor supervivencia global en relación a los que tienen un INP >40.

En relación a los pacientes con Cáncer de colon con INP < 40 y supervivencia global, el resultado no es estadísticamente significativo (P:0.12),.

En relación a los pacientes con cáncer de recto y un INP <40 si fue estadísticamente significativo con P: 0.02.

El análisis PNI podría incluirse en la evaluación de rutina de pacientes con cáncer colorrectal.

LITERATURA CIENTIFICA CITADA

Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30.
2. Yong J., Woo R., Han J. *Ann Coloproctol* . Dec 2016; 32 (6): 208 – 214
3. F. Borda¹, A. Borda¹, J.M. Zozaya¹, J. Urman¹, J. Jiménez¹, B. Ibáñez² *An. Sist. Sanit. Navar.* 2014; 37 (2): 213-221
4. Dieta y cáncer G. Martín Peña. 116 *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico* 115-131
5. *Endoscopia.* 2016;28(4):160---165
6. Kern KA, and Norton JA Cancer cachexia. *J Parenter Enteral Nutr.* 1988; (2):286-298. 3.
7. Ollenschlager G, Viell B, Thomas W, Konkol K and Burger B. *Recent Results Cancer Res* 1991; (121):249-259.
8. C. Gómez Candela, G. Martín Peña*, A.I. de Cos Blanco, C. Iglesias Rosado y R. Castillo Rabaneda. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico
9. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2016; 39 (2): 227-235
10. *Tumor Biol.* (2016) 37:3277–3283
11. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436–44
12. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg.* 1980; 139:160–167.
13. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984; 85:1001–1005 *Revista Mexicana de Coloproctología* 2005;11(2):60-63
14. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg.* 2013; 37:2688–2692
15. Nozoe T, Kohno M, Iguchi T, Mori E, Maeda T, Matsukuma A, Ezaki T. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma. *Surg Today.* 2012; 42:532–535.
16. Watanabe M, Iwatsuki M, Iwagami S, Ishimoto T, Baba Y, Baba H. Prognostic nutritional index predicts outcomes of gastrectomy in the elderly. *World J Surg.* 2012; 36:1632–1639.
17. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984; 85:1001–1005.
18. Szkandera J, Stotz M, Absenger G, Stojakovic T, Samonigg H, Kornprat P, et al. Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *Br J Cancer.* 2014;110(1):183–8.
19. Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, Absenger G, Stotz M, Samonigg H, et al. Validation of the prognostic relevance of plasma C-reactive protein levels in soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer.* 2013;109(9):2316–22.

20. Pinato DJ, Shiner RJ, Seckl MJ, Stebbing J, Sharma R, Mauri FA. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(8):1930–5.
21. Lindenmann J, Fink-Neuboeck N, Koesslbacher M, Pichler M, Stojakovic T, Roller RE, et al. The influence of elevated levels of C-reactive protein and hypoalbuminemia on survival in patients with advanced inoperable esophageal cancer undergoing palliative treatment. *J Surg Oncol*. 2014;110(6):645–50.
22. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):803–10.