



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

**INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**INFECCIONES POSTOPERATORIAS COMO FACTOR DE RIESGO DE RECURRENCIA EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE COLON ESTADIO CLÍNICO II**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD EN**

**ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DRA. MÓNICA LILY CORDÓN PAZ**

**ASESORES DE TESIS**

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

**DRA. MÓNICA MAGDALENA RIVERA FRANCO**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**JULIO 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



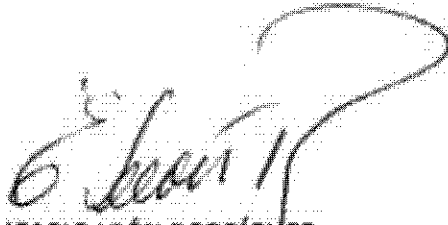
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

**Título de tesis: INFECCIONES POSTOPERATORIAS COMO FACTOR DE RIESGO DE RECURRENCIA EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE COLON ESTADIO CLÍNICO II**



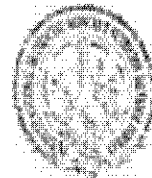
**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**  
**PROFESOR TITULAR ONCOLOGÍA MÉDICA**  
**INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**



**DRA. MÓNICA MAGDALENA RIVERA FRANCO**  
**ASESORA DE TESIS**  
**INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**



**DR. SERGIO PONCE LEÓN ROSALES**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**  
**INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**



**INCMNSZ**  
**INSTITUTO NACIONAL**  
**DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**  
**DR. SALVADOR ZUBIRÁN**  
**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**  
México, D.F.

## Índice

I.ABREVIATURAS.....	4
II.RESUMEN.....	5
III.MARCO TEÓRICO.....	7
IIIa. Epidemiología del cáncer de colon a nivel mundial.....	7
IIIaI. Situación actual del cáncer gastrointestinal en México.....	7
IIIaII. Situación actual del CCR en México.....	8
IIIaIII. Situación actual del CCR en el INCMNSZ.....	9
IIIb. Cáncer de colon estadio clínico II.....	9
IIIc. Tratamiento del cáncer de colon estadio clínico II.....	10
IIId. Infecciones postoperatorias.....	11
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
V.JUSTIFICACIÓN.....	14
VI.OBJETIVOS.....	15
VII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
VII.RESULTADOS.....	21
IX.DISCUSIÓN.....	23
X. CUADROS Y FIGURAS.....	25
XI.BIBLIOGRAFÍA.....	30

## **I. ABREVIATURAS**

**EC II:** estadio clínico II

**CCR:** cáncer colorrectal

**INCMNSZ:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**ASCO:** Sociedad Americana de Oncología

**QT:** quimioterapia

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**SG:** Supervivencia global

**SLP:** Supervivencia libre de progresión

**SLE:** Supervivencia libre de enfermedad

**SCE:** Supervivencia cáncer específica

## II. RESUMEN

**Antecedentes:** Los pacientes con cáncer de colon experimentan complicaciones infecciosas después de someterse a una cirugía curativa y estas pueden asociarse a peores desenlaces oncológicos, sin embargo, hasta la fecha, no se ha realizado un estudio que incluya específicamente a pacientes con cáncer de colon en estadio clínico II (EC II), para analizar si las infecciones postoperatorias son un factor de riesgo de recurrencia.

**Objetivo:** Evaluar las infecciones postoperatorias intra- y extra-abdominales, además de otros factores de riesgo conocidos para asociarlos con los desenlaces de pacientes con cáncer de colon EC II.

**Diseño:** Análisis retrospectivo con análisis multivariado.

**Pacientes:** La cohorte final del estudio incluyó 149 pacientes con cáncer de colon EC II que se sometieron a un tratamiento quirúrgico en nuestra institución entre julio de 2005 y julio de 2016.

**Principales medidas de resultados:** Se realizó un análisis multivariado de regresión de Cox para evaluar las infecciones postoperatorias como factores de riesgo independientes para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Además, la supervivencia global se evaluó con estimaciones de Kaplan-Meier.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran hombres (n = 81, 54%) con una mediana de edad de 63 años (rango, 26-93). Veintinueve pacientes (19%) presentaron 31 infecciones postoperatorias. El tipo de infección más frecuente fue la intra-abdominal (n = 17, 55%). Cuarenta y dos (28%) pacientes recibieron quimioterapia adyuvante. Se observó recurrencia en el 14%. El análisis multivariado de diferentes factores demostró que exclusivamente la invasión linfocelular y las

infecciones intra-abdominales se asociaron estadísticamente con mayor recaída ( $p=0.04$  para ambas). La supervivencia global (SG) a 5 años en toda la cohorte fue del 89%.

**Conclusiones:** El estudio demostró que específicamente las infecciones intra-abdominales son un factor de riesgo independiente significativo para la SLE. Dado que el papel de la terapia adyuvante sigue siendo controvertido en el cáncer de colon EC II y debido a los recursos limitados en los países en desarrollo para utilizar tecnologías novedosas para detectar el potencial de recaída de forma temprana, es necesario investigar e identificar los factores de riesgo de recurrencia en este estadio clínico de la enfermedad en el contexto de un país de ingresos medianos bajos.

### **III. MARCO TEÓRICO**

#### **IIIa. Epidemiología del cáncer de colon a nivel mundial**

Las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal (CCR) varían notablemente en todo el mundo. A nivel mundial, el CCR es el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres, con 1.8 millones de casos nuevos y casi 861,000 muertes en 2018, según la base de datos GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud. Las tasas son sustancialmente más altas en hombres que en mujeres <sup>(1)</sup>.

#### **IIIa1. Situación actual del cáncer gastrointestinal en México**

En México durante el periodo de 2011 a 2016, los cinco principales tipos de cáncer que sobresalen como causa de mortalidad en la población de 30 a 59 años son: los tumores malignos de los órganos digestivos, el cáncer de órganos genitales femeninos, el cáncer de mama, el de órganos hematopoyéticos y los tumores malignos de los órganos respiratorios e intratorácicos. Se observa que tres de cada 10 muertes por cáncer en la población de 30 a 59 años, se deben a cáncer en órganos digestivos; en cada uno de los años analizados, los porcentajes de defunciones por esta causa en los varones superan en más de 13 puntos porcentuales a los de las mujeres, aunque también para ellas, es la principal causa de muerte por tumores malignos; con el último dato disponible, se observa una diferencia entre hombres y mujeres de 15.7 puntos porcentuales (39.0 contra 23.3 por ciento). <sup>(2)</sup>

El análisis de la tasa de mortalidad observada para los tumores malignos seleccionados indica, de manera general, que el de órganos digestivos es el de mayor impacto en esta población.

En mayores de 60 años, las tasas de mortalidad para las principales causas de defunción por cáncer identificadas hacen de este grupo poblacional el más vulnerable frente a los tumores



malignos, principalmente para el de órganos digestivos, siendo el año 2016 en el que se reporta la tasa de mortalidad más alta para esta enfermedad: representó 153 fallecimientos por cada 100 mil habitantes de 60 y más años. Las tasas de mortalidad para esta neoplasia maligna son más altas en los varones respecto a las mujeres, aunque también para ellas constituye la principal causa de muertes por tumores malignos en el periodo analizado, incluso superando las tasas de mortalidad por cáncer de órganos genitales femeninos y por cáncer de mama. <sup>(2)</sup>

### **III.1.1. Situación actual del CCR en México**

En México, se carece de información sobre la tasa de incidencia del CCR ya que no existen registros poblacionales que permitan el cálculo de la misma, sin embargo, se tiene el número de casos nuevos notificados por los patólogos y médicos oncólogos incorporados al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM).

#### **Incidencia**

- Incidencia: En el 2002, se registraron un total de 108,064 casos nuevos con diagnóstico histopatológico de cáncer; del total de casos nuevos, 3,791 (3.5%) correspondieron a cáncer de colon (2.3%) y cáncer de recto (1.2%), situación que motivó que esta neoplasia se ubique dentro de las primeras 10 causas de morbilidad por neoplasias malignas <sup>(3)</sup>
- Mortalidad: En el 2002, el número de casos registrados de CCR fue de 2,178 defunciones, del total de defunciones registradas para el 2002 (58,612), el 4.48% (2,602) correspondieron a cáncer de colon (2,178) y a cáncer de recto (424), lo que representó una tasa de 2.1 y 0.4 por 100,000 habitantes, de manera respectiva. Cerca de 85% de estos tipos de cáncer corresponde a colon <sup>(3)</sup>

### **IIIaIII. Situación actual del CCR en el INCMNSZ**

En enero de 2017 se hace una revisión retrospectiva del 2004 al 2011 en el INCMNSZ, El objetivo fue investigar la frecuencia y supervivencia del patrón inicial de diseminación metastásica CCR, se identificaron 179 pacientes con CCR avanzado. La edad media fue de 60 años, el 56% eran hombres. La ubicación del tumor primario fue 50,3% de colon, 27,9% de recto, 17,9% de recto-sigmoide y 3,4% tenía enfermedad sincrónica. El 66% de los pacientes tenían enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico y el 34% eran casos recurrentes. La mediana de supervivencia global fue de 15 meses <sup>(4)</sup>.

Hasta el momento no contamos con información en nuestra institución sobre los factores de riesgo que impactan en la supervivencia en los estadios clínicos localizados en CCR.

### **IIIb. Cáncer de colon estadio clínico II**

La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo para la enfermedad locoregional. Esto incluye los estadios clínicos I, II, y III.

Para el estadio clínico II, se utilizan las características clínico-patológicas y moleculares del tumor para guiar la toma de decisiones en cuanto al tratamiento adyuvante. <sup>8</sup>

Las características clínico-patológicas que se han asociado con un peor pronóstico y a mayor recurrencia en pacientes con enfermedad en estadio II son: un tumor T4, histología de alto grado/pobrementemente diferenciada (incluidos histología anillo de sello y los tumores mucinosos); invasión linfovascular; invasión perineural; obstrucción intestinal o perforación; márgenes cercanos, márgenes quirúrgicos indeterminados o positivos; Muestreo inadecuado de los ganglios linfáticos (menos de 12 en la muestra quirúrgica) <sup>(5,6,7)</sup>.

Si alguno de estos factores se presenta, la terapia adyuvante está indicada según las guías de manejo y tratamiento. 8.

### **IIIc. Tratamiento del cáncer de colon estadio clínico II**

La magnitud del beneficio en SG de la terapia adyuvante parece ser muy pequeño para el paciente promedio con enfermedad en estadio II. Sin embargo, la mayoría de los estudios han demostrado al menos beneficio en SLE para la quimioterapia adyuvante en este estadio.

Se han realizado estudios que abordan específicamente el beneficio de la quimioterapia basada en fluoropirimidina en poblaciones que consisten total o predominantemente en la enfermedad en estadio II.

El estudio QUASAR aleatorizó a 3238 pacientes con una "indicación incierta de terapia adyuvante" (91 por ciento de ganglios negativos) a fluorouracilo más leucovorina con o sin levamisol, u observación, después de la resección de colon o recto. La quimioterapia adyuvante se asoció con un riesgo 22 por ciento menor de recurrencia de la enfermedad y una reducción de la muerte del 18 por ciento, lo que se tradujo en un beneficio absoluto del 3 al 4 por ciento en la supervivencia global a cinco años <sup>(9)</sup>.

Dos meta-análisis evaluaron el beneficio de la quimioterapia adyuvante con fluoropirimidina en pacientes con cáncer de colon resecado, el estudio IMPACT B2 encontró una pequeña mejoría pero no estadísticamente significativa en SG y SLE a los cinco años para los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, y el otro (Cancer Care Ontario) encontró una mejoría absoluta del 5 al 10% en SLE <sup>(10, 11)</sup>. Basado en gran medida en el análisis del grupo de Ontario, un panel de expertos convocado en ASCO en 2004 concluyó que la evidencia directa de los ensayos aleatorios no respalda el uso de rutina de la quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio II.

Aún más controvertido es el uso de duplete con oxaliplatino en este grupo de pacientes, Los resultados a largo plazo de los ensayos MOSAIC y NSABP C-07 muestran que no hay ningún beneficio clínicamente significativo de la adición de oxaliplatino al tratamiento adyuvante con fluouropirimidinas en pacientes con cáncer de colon en estadio II <sup>(12,13)</sup>.

Hasta el momento ningún estudio ha tenido el poder suficiente para abordar esta pregunta específica, y la adición de oxaliplatino aún no puede considerarse terapia estándar para ningún paciente con cáncer de colon en estadio II.

### **IIId. Infecciones postoperatorias**

Se han realizado considerables avances en las áreas de prevención, diagnóstico y terapia. Sin embargo, las infecciones son las complicaciones más frecuentes después de la cirugía oncológica en pacientes con cáncer gastrointestinal.

Las complicaciones debidas a la infección postoperatoria resultan en un aumento del costo del tratamiento, una estancia hospitalaria más prolongada y, en última instancia, mortalidad prematura. <sup>(14,15)</sup>

Muchos investigadores han informado que las complicaciones quirúrgicas y médicas postoperatorias pueden contribuir a una alta tasa de recurrencia y una supervivencia desfavorable a largo plazo en diversas neoplasias malignas como el cáncer cervical, colorrectal y esofágico <sup>(16, 17,18)</sup>

Aunque muchos informes anteriores demostraron que las complicaciones infecciosas postoperatorias contribuyen a una alta tasa de recurrencia y una supervivencia desfavorable a largo plazo en diversas neoplasias malignas <sup>(19)</sup>, el mecanismo preciso por el cual se relaciona la supervivencia a largo plazo y la infección postoperatoria aún no está claro.

La evidencia con la que actualmente se cuenta es retrospectiva, se reportan complicaciones infecciosas postoperatorias en un 15-30% % de pacientes con CCR y estos pacientes tuvieron resultados significativamente desfavorables en comparación con aquellos sin infección postoperatoria en SCE, pero no en SG. La mayoría de los estudios concluyen que las complicaciones infecciosas postoperatorias conllevan a resultados clínicos adversos en pacientes con CCR <sup>(20,21)</sup>.

En cuanto a las infecciones postoperatorias en pacientes con cáncer de colon con intención curativa (EC I, II, III) se ha reportado que las infecciones del sitio quirúrgico después de la resección de un cáncer de colon pT4N0-2M0 se asocia a un mayor riesgo de recurrencia intra-abdominal y peor supervivencia <sup>(22,23)</sup>.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las infecciones son las complicaciones más frecuentes después de la cirugía con fines curativos en los pacientes con cáncer gastrointestinal. Las complicaciones debidas a la infección postoperatoria, resultan en un aumento del costo del tratamiento, una estadía hospitalaria prolongada y, en última instancia, una mortalidad prematura, <sup>14, 15</sup> aunado a esto, si el paciente presenta alguna infección que amerite intervención y tratamiento prolongado, puede perderse el tiempo de ventana para el inicio de la adyuvancia, si esta está indicada.

Las infecciones postoperatorias en los pacientes con cáncer de colon, se reportan en un 15 a 30% en la mayoría de las series y las infecciones intra-abdominales son las más comunes; en cuanto a las infecciones extra-abdominales las más frecuentes son neumonía e infecciones del tracto urinario. <sup>14,15</sup>.

Se desconoce en nuestra población de pacientes con cáncer de colon estadio clínico II, que fueron intervenidos quirúrgicamente con fines curativos, si las infecciones postoperatorias son un factor de recurrencia y supervivencia global.

## **V. JUSTIFICACIÓN**

Es fundamental identificar factores de riesgo que nos ayuden a conocer el pronóstico de las enfermedades oncológicas, para poder predecir sus posibles desenlaces; debido a que si los factores de riesgo son modificables, se puede intervenir de manera oportuna para reducirlos.

Actualmente no conocemos si las infecciones postoperatorias intra-abdominales y extra-abdominales son un factor de riesgo de recurrencia en el cáncer de colon estadio clínico II. Dicho estadio de la enfermedad es curable con cirugía y la indicación de dar adyuvancia, se basa en la presencia de factores de riesgo clínicos e histológicos al diagnóstico.

Conocer todos los factores de riesgo que aumentan la posibilidad de recurrencia de la enfermedad, nos puede ayudar a predecir el pronóstico e intervenir de forma oportuna, y de esta manera, mejorar los desenlaces tomando en cuenta los factores de riesgo modificables.

## VI. OBJETIVOS

- **Objetivo general**

- Determinar si las infecciones postoperatorias son un factor de riesgo de recurrencia en los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon estadio clínico II, que son llevados a cirugía con fines curativos

- **Objetivos específicos**

Identificar:

- El grupo etario más afectado con cáncer de colon estadio clínico II
- El sexo más afectado con cáncer de colon estadio clínico II
- Los factores de riesgo clínicos e histopatológicos, que se asocian a mayor recurrencia de la enfermedad, en pacientes con cáncer de colon estadio clínico II
- Si la lateralidad de la neoplasia (derecha o izquierda) se asocia a mayor recurrencia de la enfermedad, en pacientes con cáncer de colon estadio clínico II
- Si los pacientes con cáncer colon estadio clínico II, que presentan infecciones postoperatorias, tienen mayor mortalidad
- En los pacientes con cáncer de colon estadio clínico II, que recibieron adyuvancia, si el uso de monodroga o duplete se asocia a menor recurrencia o muerte



## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio

Retrospectivo de cohorte.

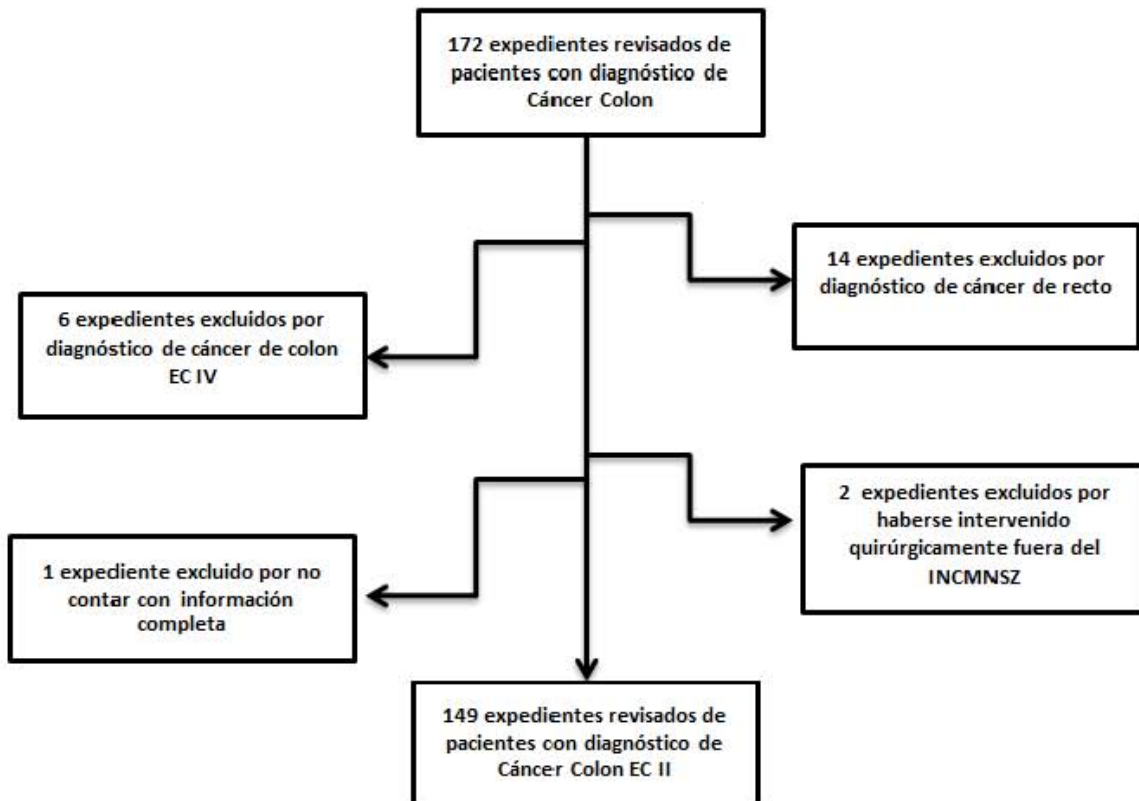
### Variables

- **Edad:** años transcurridos desde el momento de nacimiento hasta la fecha del diagnóstico histológico de cáncer de colon.
- **Sexo:** condición orgánica que define a un humano como hombre o mujer.
- **Fecha de diagnóstico del cáncer de colon estadio clínico II:** fecha en la que se reporta la presencia de neoplasia por biopsia
- **Factores de riesgo en cáncer de colon estadio clínico II:** Condiciones que se asocian a la posibilidad de recurrencia de la enfermedad oncológica: invasión linfocelular, invasión perineural, oclusión o perforación gastrointestinal, tumor T4, menos de 12 ganglios resecados, grado tumoral
- **Localización de la neoplasia:** sitio del colon donde se encuentra la neoplasia ya sea derecho o izquierdo
- **Peso:** medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo dada en kilogramos
- **Talla:** Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo
- **Índice de masa corporal:** medida de asociación entre el peso y la talla de una persona. Utilizado como indicador para evaluar el estado nutricional.

- **Adyuvancia** (una o dos drogas): quimioterapia que se administra tras una intervención quirúrgica de una neoplasia con el objetivo de eliminar o disminuir la posible diseminación microscópica, subclínica de la enfermedad
- **Tipo de cirugía oncológica realizada a los pacientes con cáncer de colon estadio clínico**  
cirugía realizada con fines oncológicos para la resección completa del tumor primario, que debe de incluir la resección de 12 ganglios; distintos tipos de cirugía pueden ser realizadas en este contexto : Hemicolectomía parcial, Hemicolectomía total, Colectomía subtotal, Colectomía total, Transvesectomía, Sigmoidectomía
- **Infecciones postoperatorias intra-abdominales:** infección localizada en la cavidad abdominal diagnosticada 30 días posterior al procedimiento quirúrgico
- **Infecciones postoperatorias extra-abdominales:** infección diagnosticada 30 días posterior al procedimiento quirúrgico localizadas fuera de la cavidad abdominal
- **Recurrencia de la enfermedad oncológica :** reaparición de la neoplasia en el mismo sitio del tumor original o a otro lugar del organismo, después de haber sido considerada como curada
- **Supervivencia global:** Periodo que transcurre desde el diagnóstico oncológico hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente
- **Supervivencia libre de recurrencia:** período después de terminar un tratamiento primario para cáncer de colon durante el que el paciente sobrevive sin signos ni síntomas de la enfermedad
- **Supervivencia cáncer específica:** Período desde el momento del diagnóstico o el principio del tratamiento del cáncer de colon, hasta la fecha de muerte por la enfermedad
- **Muerte:** efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo.

### Universo de estudio

Todos los pacientes con cáncer de colon estadio clínico II, diagnosticados y tratados en el Instituto en el periodo comprendido entre 2003 – 2016, que cumplan los criterios de inclusión para el estudio.



### Criterios de inclusión

- Pacientes de sexo masculino y femenino mayores de 18 años de edad con diagnóstico de cáncer de colon estadio clínico II, comprendido en el periodo de tiempo (2003 -2016)

### Criterios de exclusión

- Pacientes con cáncer de recto
- Pacientes con cáncer de canal anal
- Pacientes con cáncer de colon estadio clínico II que fueron operados fuera del INCMNSZ
- Pacientes con cáncer de colon metastásico

### Criterios de eliminación

- Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

### Materiales y procedimientos para la obtención de datos

Se revisaron expedientes de los pacientes con cáncer de colon estadio clínico II, con diagnóstico en el periodo comprendido del año 2003 – 2016, para luego realizar llenado de base de datos en el programa estadístico SPSS versión 21.

### Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación en humanos

- Es un estudio de mínimo riesgo, dado que es observacional retrospectivo, y se mantiene la confidencialidad de los datos.
- No hay ninguna clase de intervención terapéutica que influyera en el pronóstico de las pacientes ya que se trató de un estudio retrospectivo

- No hubo manipulación de la información para beneficio de alguien en particular, sea individuo, el propio Instituto o farmacéutica.
- Se llevó a cabo este estudio bajo los lineamientos de la declaración de principios éticos para a investigación médica en seres humanos de Helsinki.
- Fue aprobado por el Comité de Investigación así como el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (REF.2950)

### Análisis estadístico

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se reportaron utilizando estadística descriptiva: media con desviación estándar o mediana con rango intercuartil para variables continuas y porcentajes y frecuencias para variables categóricas. Se analizó la distribución por medio de Kolmogorov-Smirnov. Las variables numéricas continuas se compararon empleado prueba t para muestras independientes o ANOVA. Las variables categóricas se analizaron con X<sup>2</sup> o Fisher, según el caso. Para el análisis multivariado se empleó regresión de Cox. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para supervivencia y log rank para comparaciones entre grupos. Un valor de p menor de 0.05 se consideró como significativo. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.

## VIII. RESULTADOS

Se incluyeron ciento cuarenta y nueve pacientes con cáncer de colon en estadio II.

La mayoría eran hombres (n = 81, 54%), con una mediana de edad de 63 años (rango, 26-93). El cáncer de lado derecho fue el más frecuente (48%). Los tumores eran principalmente de grado 2 (85%) y solo el 9% eran T4. Se observó invasión perineural y linfovascular en 20% y 37%, respectivamente. La oclusión o perforación solo se presentó en el 10%.

La mayoría de los pacientes se sometieron a hemicolectomía total (56%), seguida de sigmoidectomía (23%).

Veintinueve pacientes (19%) presentaron 31 infecciones postoperatorias. El tipo de infección más frecuente fue la intra-abdominal (n = 17, 55%). Entre las infecciones extra-abdominales (n = 14, 45%), la más frecuente fue neumonía (n = 11, 79%). Los patógenos fueron aislados en el 45% (14/31) de los casos. Se realizaron procedimientos quirúrgicos adicionales en 9 pacientes.

Cuarenta y dos (28%) pacientes recibieron quimioterapia adyuvante. El régimen administrado más común fue FOLFOX (52%), seguido de 5-FU (36%). Se observó recurrencia en el 14%. No se observaron diferencias en la recaída según la administración o no de quimioterapia adyuvante (16% y 13%, respectivamente, p = 0,6) y la SLE a 5 años fue del 86% en toda la cohorte. Al comparar la SLR a 5 años según el tipo de quimioterapia adyuvante (5-FU versus FOLFOX), no se observaron diferencias (87% vs 84%, respectivamente; p = 0,4).

En el último seguimiento, la mayoría de los pacientes estaban vivos (61%), el 10% se reportaban fallecidos y el 29% se perdieron; la SG a 5 años en toda la cohorte fue del 89%. Las características clínicas y demográficas generales del paciente se muestran en la **(Tabla 1)**.

El análisis uni y multivariado de diferentes factores (**Tabla 2**) demostró que la invasión exclusivamente linfovascular y las infecciones intra-abdominales se asociaron estadísticamente con la recaída ( $p = 0,04$  para ambos).

La supervivencia libre de recurrencia fue estadísticamente significativa cuando se compararon ambos, la incidencia de infección y el tipo de infección,  $p = 0,02$  y  $p = 0,03$ , respectivamente (**Figuras 1 y 2**).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global al comparar la incidencia de infección o el tipo de infección ( $p = 0.1$  y  $p = 0.07$ , respectivamente) (**Figuras 3 y 4**).

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de recurrencia, en los pacientes que recibieron adyuvancia; al comparar el tratamiento con monodroga versus duplete con oxaliplatino ( $p= 0.4$ ) (**Figura 5**).

## IX. DISCUSIÓN

En el contexto del cáncer de colon estadio clínico II, la cirugía representa la principal opción curativa, ya que los resultados con la quimioterapia aún son controvertidos y esta modalidad de tratamiento generalmente se reserva para los pacientes con enfermedad en estadio III <sup>8</sup>.

Por otro lado, la cirugía de colon conlleva a complicaciones en hasta el 20% de los pacientes, incluidas las infecciones en el 15-30% <sup>(16, 17,18)</sup>, y estas complicaciones postoperatorias pueden predecir la recaída o la supervivencia <sup>(20,21)</sup>. Por lo tanto, el pronóstico del cáncer de colon en estadio clínico II varía y las pautas clínicas actuales recomiendan quimioterapia adyuvante solo para pacientes de alto riesgo, sin embargo, sigue siendo discutible cómo identificar a los pacientes que tienen un alto riesgo de recurrencia.

En pacientes con cáncer de colon en estadio clínico II, la tasa de recaída varía de 25 a 40% a pesar de someterse a una resección quirúrgica completa. Además, los estudios informaron una SG a 5 años de aproximadamente 80% en pacientes sin factores de riesgo, y aproximadamente 40-50% en enfermedad alto riesgo <sup>(9-11)</sup>. En nuestra cohorte, a los cinco años la SLE y SG fue de 86% y 89%, respectivamente.

Los estudios publicados a la fecha, no han evaluado individualmente a los pacientes con cáncer de colon en estadio clínico II para investigar si las infecciones postoperatorias podrían ser un factor de riesgo específico en este subgrupo.

Nuestro estudio se evaluó el impacto de las infecciones postoperatorias en la recaída y la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon en estadio clínico II después de la cirugía curativa utilizando los datos de pacientes sometidos a este procedimiento, en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, un hospital de referencia del sector salud, y se



identificó que las infecciones postoperatorias, específicamente las infecciones intra-abdominales, fueron un factor de riesgo independiente significativo para la SLE.

Se observó que la recaída en pacientes sin características de alto riesgo que no recibieron tratamiento adyuvante fue similar al grupo de pacientes con cáncer de colon estadio clínico II de alto riesgo que recibieron quimioterapia adyuvante, lo que sugiere que los pacientes con enfermedad de alto riesgo se benefician de esta modalidad de tratamiento. Además, no se observaron diferencias según el régimen de quimioterapia adyuvante (5-FU versus FOLFOX) que coincide con los datos publicados. En general, determinamos que el riesgo de recaída se debía a la propia morbilidad quirúrgica (infección postoperatoria).

Hasta la fecha, los informes anteriores no han demostrado el mecanismo preciso mediante el cual las infecciones postoperatorias se asocian con resultados de supervivencia desfavorables. Sin embargo, las infecciones pueden contribuir a la tumorigénesis como resultado de una respuesta inmune del huésped desregulada <sup>(24)</sup>. Se ha demostrado que los linfocitos Th2 están involucrados después de las infecciones bacterianas que conducen a una respuesta inflamatoria sistémica, activando sus citoquinas asociadas para disminuir la respuesta inmune específica hacia las células tumorales. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que una respuesta Th-2 postoperatoria desarrollada concomitantemente con complicaciones infecciosas después de una cirugía mayor podría aumentar la proliferación de células neoplásicas <sup>(25-26)</sup>.

Aunque reconocemos las limitaciones de este estudio: la naturaleza retrospectiva y los datos de un solo centro, consideramos que nuestros resultados brindan información importante, ya que es necesario investigar e identificar los factores de riesgo modificables en el contexto de un centro de recursos limitados, especialmente en el escenario del cáncer de colon en estadio II donde el papel de la terapia adyuvante sigue siendo controvertido.

X. CUADROS Y FIGURAS

<b>Tabla 1. características clínicas y demográficas</b>	
<b>Características</b>	<b>n (%)</b>
<b>Total</b>	149 (100)
<b>Mediana de edad (rango)</b>	63 (26-93)
< 65 años	79 (53)
≥ 65 años	70 (47)
<b>Género</b>	
mujeres	68 (46)
hombres	81 (54)
<b>Localización del tumor</b>	
Izquierda	32 (22)
derecha	72 (48)
Sigmoides	36 (24)
Transverso	9 (6)
<b>Grado</b>	
1	11 (7)
2	126 (85)
3	12 (8)
<b>T4</b>	14 (9)
<b>&lt; 12 ganglios linfáticos</b>	14 (9)
<b>LVI</b>	55 (37)
<b>PNI</b>	30 (20)
<b>Oclusión</b>	8 (5)
<b>Perforación</b>	8 (5)
<b>Obesidad (al diagnóstico)</b>	16 (11)
<b>Desnutrición ( al diagnóstico)</b>	2 (1)
<b>Tipo de cirugía</b>	
Hemicolectomía total	83 (56)
Hemicolectomía parcial	6 (4)
Colectomía total	20 (13)
Colectomía subtotal	4 (3)
Sigmoidectomía	34 (23)
Transversectomía	2 (1)
<b>Pacientes con infección</b>	29 (19)
<b>Número de infecciones por pacientes</b>	
1	27 (93)
2	2 (7)
<b>Total de infecciones</b>	31
<b>Tipo de infección</b>	
Intra-abdominal	17 (55)
Extra-abdominal	14 (45)
<b>Tipo de infección extra-abdominal</b>	
Neumonía	11 (79)
UTI	2 (14)
Otras	1 (7)

<b>Patógeno aislado</b>	
Pseudomona	1(3)
Acinetobacter	3 (10)
Enterobacter	2 (6)
Escherichia coli	1 (3)
ESBL-Producing Escherichia coli	2 (6)
Staphylococcus aureus	1 (3)
Clostridium difficile	3 (10)
Proteus spp.	1(3)
Ninguno	17 (56)
<b>Procedimientos quirúrgicos adicionales</b>	9 (6)
1	8 (5)
2	1 (1)
<b>Quimioterapia adyuvante</b>	42 (28)
FOLFOX	22 (52)
5-FU	15 (36)
Capecitabina	1 (2)
otros	4 (10)
<b>Recurrencia</b>	21 (14)
<b>Sitio de metástasis</b>	
1	14 (9)
2	6 (4)
3	1 (1)
<b>Status al último seguimiento</b>	
Vivo	91 (61)
muerto	15 (10)
perdido	43 (29)
<b>Causa de muerte</b>	
Infeccioso	1 (7)
No infeccioso	3 ( 20)
Desconocido	11 ( 73)

Tabla 2. análisis univariado y multivariado de los factores asociados a recaída					
Univariado			Multivariado (ajustado) regresión de Cox		
Variable	OR (CI 95%)	p	Variable	OR (CI 95%)	p
<b>Grado de diferenciación</b>			<b>Grado de diferenciación</b>		
1	1 (Ref)	0.2	1-2	-	-
2-3	1.1 (1.0-1.2)		3	1 (Ref)	
<b>Localización</b>			<b>Localización</b>		
Colon derecho	1.2 (0.5-3.2)	0.6	Colon derecho	1.2 (0.4-3.1)	0.6
Otros	1 (Ref)		Otros	1 (Ref)	
<b>T4</b>			<b>T4</b>		
si	2.7 (0.8-8.7)	0.1	si	1.5 (0.5-4.8)	0.4
no	1 (Ref)		no	1 (Ref)	
<b>&lt;12 ganglios linfáticos</b>			<b>&lt;12 ganglios linfáticos</b>		
Si	1.7 (0.4-6.9)	0.4	Si	2.0 (0.4-8.4)	0.3
No	1(Ref)		No	1 (Ref)	
<b>Invasión linfovascular</b>			<b>Invasión linfovascular</b>		
Si	4.2 (1.5-11.3)		Si	3.2 (1.0-9.7)	
No	1(Ref)	0.003*	No	1 (Ref)	0.04*
<b>Invasión perineural</b>			<b>Invasión perineural</b>		
Si	6.3 (2.3-16.9)	0.0003*	Si	2.0 (0.6-5.9)	0.2
No	1 (Ref)		No	1 (Ref)	
<b>Oclusión</b>			<b>Oclusión</b>		
Si	4.1 (0.9-18.6)	0.08	Si	6.1 (0.07-499.5)	0.4
No	1 (Ref)		No	1 (Ref)	
<b>Perforación</b>			<b>Perforación</b>		
Si	1.0 (0.7-1.3)	1.0	Si	-	-
No	1 (Ref)		No	1 (Ref)	
<b>Quimioterapia adyuvante</b>			<b>Quimioterapia adyuvante</b>		
Si		0.6	Si		0.4
No	1 (Ref) 1.3 (0.3-3.5)		No	1 (Ref) 1.4 (0.5-3.9)	
<b>Infección cualquier tipo</b>			<b>Infección cualquier tipo</b>		
Si	3.1 (1.1-8.5)	0.03*	Si	1.9 (0.7-5.1)	0.2
No	1 (Ref)		No	1 (Ref)	
<b>Infección Intra-abdominal</b>			<b>Infección Intra-abdominal</b>		
Si		0.07	Si		0.04*
No	2.1 (0.8-5.4) 1 (Ref)		No	2.8 (1.2-7.7) 1 (Ref)	
<b>Obesidad</b>			<b>Obesidad</b>		
Si	1.3 (0.3-4.8)	1.0	Si	1 (0.2-5.2)	0.9
No	1 (Ref)		No	1 (Ref)	

Fig.1

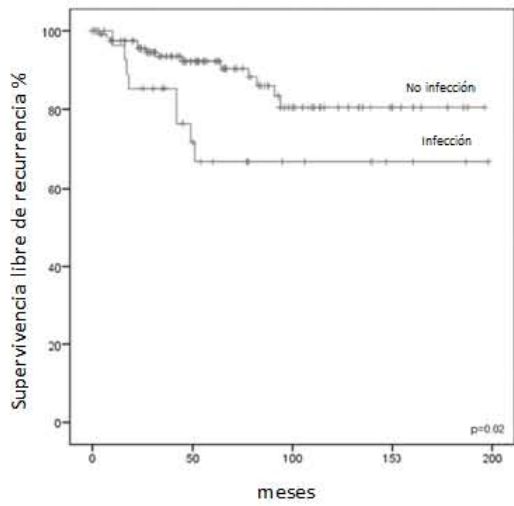


Fig.2

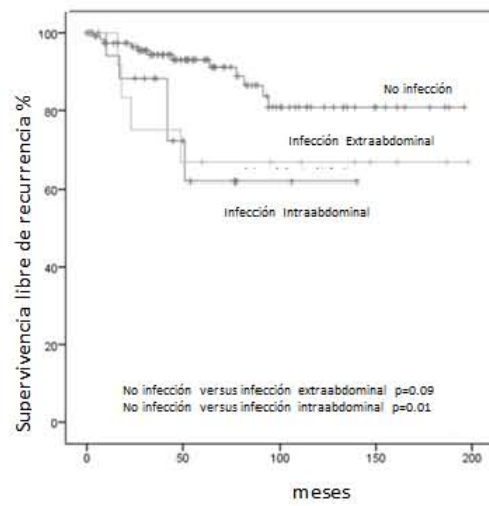


Fig.3

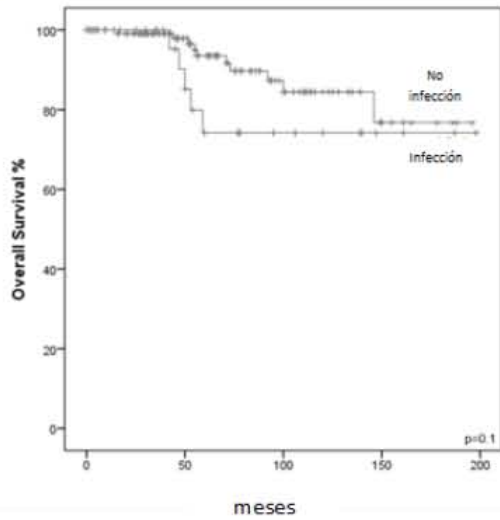


Fig.4

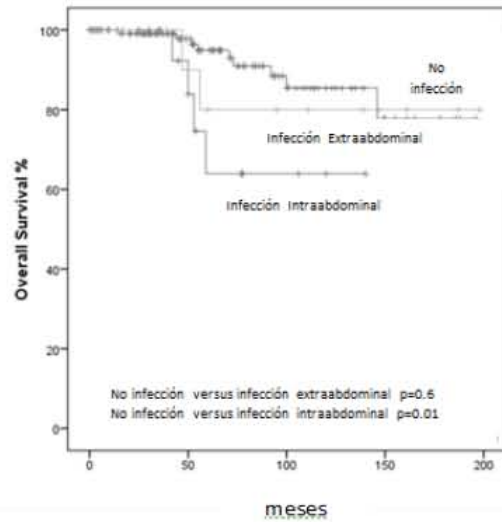
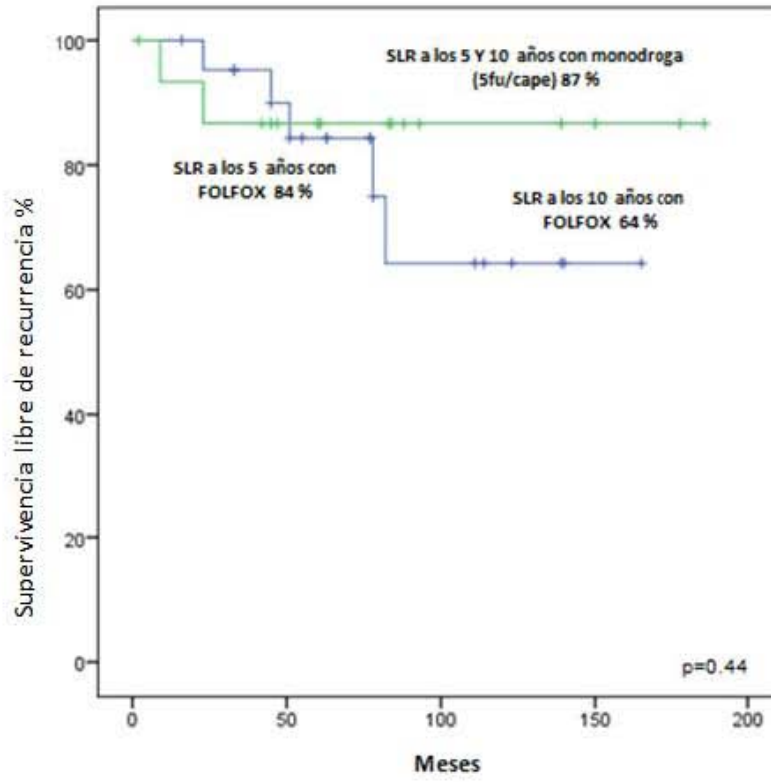


Figura 5:



## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cáncer* 2018; 124:2785.
2. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer, Instituto Nacional de Estadística y geografía, comunicado de prensa num. 61/18 2 de febrero de 2018, [www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/.../cancer2018\\_nal.pdf](http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/.../cancer2018_nal.pdf)
3. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 2000. Mortalidad/Morbilidad. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México. 2002.
4. Clinical colorectal cancer (CRC) subsets in advanced disease: Patterns of metastatic spread to predict survival. María Teresa Bourlon , Paulina Carpinteyro-Espin , Mauricio De Jesus Mora-Pineda , Armando Gamboa-Dominguez , Fidel David Huitzil-Melendez, [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.e14703](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e14703)
5. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:503.
6. Amri R, Bordeianou LG, Berger DL. Effect of High-Grade Disease on Outcomes of Surgically Treated Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:1157.
7. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer, version 1. 2019, March 15, 2019
9. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370:2020.
10. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345:939.
11. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22:3395.
12. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:4176.

13. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011; 29:3768.
14. Collins TC , Daley J, Henderson WH, et al: Risk factors for prolonged length of stay after major elective surgery. *Ann Surg* 230: 251-259, 1999.
15. Tsutsui S, Moriguchi S, Morita M, et al: Multivariate analysis of postoperative complications after esophageal resection. *Ann Thorac Surg* 53: 1052-1056, 1992.
16. Nowacki MP and Szymendera JJ : The strongest prognostic factors in colorectal carcinoma. Surgicopathologic stage of disease and postoperative fever. *Dis Colon Rectum* 26: 263-268, 1983.
17. Hirai T, Yamashita Y, Mukaida H, et al: Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. *Surg Today* 28: 576-579, 1998.
18. L L agarde SM, De Boer JD, Ten Kate FJ , et al: Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann Surg* 247: 71-76, 2008.
19. Walker KG , Bell SW, Rickard MJ, et al: Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 240: 255-259, 2004.
20. Hironori Tsujimoto, Hid eki Ueno et al: Postoperative infections are associated with adverse outcome after resection with curative intent for colorectal cancer. *oncology letters* 1: 119-125, 2010
21. Toru Aoyama, Koji Oba et al: Impact of postoperative complications on the colorectal cancer survival and recurrence: analyses of pooled individual patients' data from three large phase III randomized trials. *Cancer Medicine* 2017; 6(7):1573–1580,doi: 10.1002/cam4.1126
22. Klaver CEL, et al., Postoperative abdominal infections after resection of T4 colon cancer increase the risk of intra-abdominal recurrence, *European Journal of Surgical Oncology* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.09.016>
23. Huang J-H, Lin C-C, Lin H-H, Lan Y-T, Chang S-C, Wang H-S, et al. Impact of Postoperative Complications on the Long-Term Outcome of Colorectal Cancer Patients who Underwent Curative Resection. *Clin Surg.* 2018; 3:2020



24. R amer-Quinn DS, Baker RA and Sanders VM: Activated T helper 1 and T helper 2 cells differentially express the beta-2-adrenergic receptor: a mechanism for selective modulation of T helper 1 cell cytokine production. *J Immunol* 159: 4857-4867, 1997.
25. 20. S S polarics Z, Siddiqi M, Siegel JH, et al: Depressed interleukin-12-producing activity by monocytes correlates with adverse clinical course and a shift toward Th2-type lymphocyte pattern in severely injured male trauma patients. *Crit Care Med* 31: 1722-1729, 2003.
26. Clerici M, Shearer GM and Clerici E: Cytokine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: time to consider the TH1/TH2 paradigm. *J Natl Cancer Inst* 90: 261-263, 1998.
27. 25. Moore KW, O'Garra A, De Waal Malefyt R, et al: Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 11: 165-190, 1993.