

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



**AUTONOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

“HOSPITAL DE ONCOLOGIA”

**EL INDICE NEUTROFILOS/LINFOCITOS COMO VALOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON  
CANCER DE RECTO MEDIO E INFERIOR LOCALMENTE AVANZADO**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN: CIRUGIA ONCOLOGICA**

**PRESENTA:**

**MOISES DAVID URIBE JIMENEZ**

**ASESORA DE TESIS:**

**DRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ**

**CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO DE 2022**

<sup>1</sup>Medico residente de séptimo año de cirugía oncológica. Hospital de oncología CMN SXXI.  
Dirección Cuauhtémoc 330 Col. Doctores C.P 06725 Tel. (0155) 57618075 Ext 22779.  
Correo electrónico: [Moises\\_uj88@hotmail.com](mailto:Moises_uj88@hotmail.com)

<sup>2</sup>Medico Adscrito al Servicio de Colon y Recto . Hospital de oncología CMN SXXI.  
Dirección Cuauhtémoc 330 Col. Doctores C.P 06725 Tel. (0155) 57618075 Ext 22779.  
Correo electrónico: [malulys@hotmail.com](mailto:malulys@hotmail.com)



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.



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Modificación Autorizada**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **20/12/2021**

**MTRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **El Índice Neutrofilos/Linfocitos Como Valor Pronóstico En Pacientes Con Cáncer De Recto Medio e Inferior Localmente Avanzado** y con número de registro institucional: **R-2015-3602-11** y que consiste en:

Cambio de alumnos

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION** **AUTORIZADA**.

ATENTAMENTE

**DR.(A). RAFAEL MEDRANO GUZMAN**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No.3602

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

EL INDICE NEUTROFILOS/LINFOCITOS COMO VALOR  
PRONOSTICO EN PACIENTES CON CANCER DE RECTO  
MEDIO E INFERIOR LOCALMENTE AVANZADO

---

Dra. Maria De Lourdes Ramirez Ramirez  
Asesor Clínico y Metodológico de tesis

---

Dr. Moises David Uribe Jimenez  
Alumno que presenta la tesis

---

Dr. Odilón Félix Quijano Castro  
Dirección de Educación e Investigación en Salud

---

Dra. Patricia Pérez Martínez  
Jefa de División de Educación en Salud

## ***Tabla de contenido***

<b><i>Agradecimientos</i></b>	<b><i>6</i></b>
<b><i>ABREVIATURAS</i></b>	<b><i>7</i></b>
<b><i>MARCO TEÓRICO</i></b>	<b><i>8</i></b>
<b><i>PREGUNTA DE INVESTIGACION</i></b>	<b><i>9</i></b>
<b><i>JUSTIFICACION</i></b>	<b><i>9</i></b>
<b><i>HIPÓTESIS</i></b>	<b><i>10</i></b>
<b><i>OBJETIVOS</i></b>	<b><i>10</i></b>
<b><i>A) GENERAL</i></b>	<b><i>10</i></b>
<b><i>B) ESPECIFICOS</i></b>	<b><i>10</i></b>
<b><i>TIPO DE ESTUDIO</i></b>	<b><i>11</i></b>
<b><i>MATERIAL Y MÉTODOS</i></b>	<b><i>11</i></b>
<b><i>POBLACIÓN A ESTUDIAR:</i></b>	<b><i>11</i></b>
<b><i>TAMAÑO DE LA MUESTRA</i></b>	<b><i>12</i></b>
<b><i>VARIABLES</i></b>	<b><i>13</i></b>
<b><i>RECOLECCIÓN DE DATOS</i></b>	<b><i>15</i></b>
<b><i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i></b>	<b><i>15</i></b>
<b><i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i></b>	<b><i>15</i></b>
<b><i>FINANCIAMIENTO</i></b>	<b><i>16</i></b>

<b><i>RECURSOS HUMANOS</i></b>	<b><i>16</i></b>
<b><i>RECURSOS FÍSICOS</i></b>	<b><i>17</i></b>
<b><i>CONFLICTOS DE INTERÉS</i></b>	<b><i>17</i></b>
<b><i>RECOLECCIÓN DE DATOS</i></b>	<b><i>17</i></b>
<b><i>RESULTADOS:</i></b>	<b><i>17</i></b>
<b><i>DISCUSIÓN</i></b>	<b><i>28</i></b>
<b><i>CONCLUSIONES:</i></b>	<b><i>30</i></b>
<b><i>REFERENCIAS</i></b>	<b><i>31</i></b>
<b><i>ANEXOS:</i></b>	<b><i>34</i></b>

## Agradecimientos

“Gracias a la vida, que me ha dado tanto...”

Violeta Parra 1917-1967

## ABREVIATURAS

AJCC =	American Join Comittee on Cancer
NHI =	National Health Institute
QT/RT =	Quimioradioterapia
INL:	Indice De Neutrofilos/Linfocitos
RAB:	Reseccion anterior baja
RAP:	Reseccion abdomino perineal
ACE:	Antigeno carcino embrionario

## MARCO TEÓRICO

El cáncer colorrectal es el tercero más comúnmente diagnosticado en los Estados Unidos, y corresponde a un 9% del total de los casos en el hombre y la mujer. Es también el tercero en mortalidad en ambos sexos y se estima que se presenten aproximadamente 140,000 nuevos casos en los Estados Unidos, de los cuales alrededor de 40,000 corresponderán exclusivamente a cáncer rectal (1)

En México, el cáncer colorrectal, se encuentra en el sexto lugar en cuanto a incidencia con un 5% aproximado. La mortalidad por cáncer colorrectal, oscila alrededor del 4.4% del total de causas, lo que corresponde a un total de 2602 muertes en un año. (2)

El tratamiento del cáncer de recto en la actualidad puede dividirse en dos grandes grupos, la enfermedad temprana en la cual no existe invasión de la capa muscular del recto, T1-2 de acuerdo a la clasificación de AJCC y ausencia de enfermedad ganglionar (N0). (4)

El segundo grupo lo constituyen los tumores denominados locorregionalmente avanzados, que corresponden a T3-4 o afección ganglionar (N+).

En la actualidad es aceptado que la cirugía en tumores locorregionalmente avanzados, debe ser acompañado de quimiorradioterapia ya sea antes de la cirugía (neoadyuvante o preoperatoria) o posterior a ella (adyuvante o postoperatoria). (3)

Por otro lado en los últimos años, se han tratado de identificar nuevos marcadores histopatológicos y moleculares. (12)

La inflamación y sus efectos en la carcinogénesis han motivado interés y extensa investigación. Últimamente la atención se ha puesto en la inflamación sistémica inducida por los tumores. La concomitante elevación de citocinas y otros mediadores inflamatorios inhibiría la apoptosis tumoral, promovería la angiogénesis y dañaría el ADN. Todos estos factores contribuirían a una mayor probabilidad de recidiva local o sistémica. (8)

La asociación entre marcadores inflamatorios y patología oncológica maligna no es nueva. Virchow, en la mitad del siglo XIX, fue el primero en observar leucocitos en el tejido tumoral, y planteó la hipótesis que la inflamación tiene un rol importante en el desarrollo de tumores malignos. Sin embargo, no fue hasta la presente década que se comenzó a entender el microambiente inflamatorio tumoral, y la respuesta inflamatoria del huésped inducida por el tejido tumoral. La relación entre un INL elevado y malos resultados oncológicos no está completamente comprendida, sin embargo, se han postulado varios mecanismos posibles. Se cree que los neutrofilos son la fuente primaria de factor de crecimiento endotelial (VEGF), al cual se le ha atribuido un rol fundamental en la angiogénesis, proceso que contribuye la diseminación. Dado lo anterior, parece coherente concluir que los pacientes con ILN elevado, es decir, que tienen una neutrofilia relativa, tienen mayor riesgo de recidiva. Por otro lado, está claro que la elevación de los marcadores inflamatorios sistémicos está asociado a linfocitopenia y una respuesta alterada de los linfocitos T hacia el tumor. La respuesta inmune hacia los tumores está determinada por la inmunidad celular, la cual es dependiente de la población linfocitaria. Una linfocitopenia relativa podría afectar el pronóstico. En la misma línea, algunos estudios han demostrado que los pacientes con menos infiltrados linfocitarios en los márgenes tumorales tienen peor pronóstico y un mayor infiltrado linfocitario en el tumor está asociado a una mayor supervivencia. Otros estudios han validado el hecho que un tumor tenga mayor infiltrado inflamatorio, principalmente compuesto por linfocitos, se correlaciona con mejor pronóstico. La integración de ambas hipótesis, neutrofilia y linfocitopenia, es la que probablemente le confiere al NLR la capacidad de identificar los pacientes en riesgo de complicación y pronóstico más ominoso. (10)

El índice neutrofilos/linfocitos (INL), definido como el recuento absoluto de neutrofilos dividido entre el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad ha sido demostrado en pacientes críticos y algunas enfermedades neoplásicas. (7)

Walsh et al estudiaron el valor pronóstico de un INL > 5 en CCR, y lo identificaron como un marcador de sobrevida. Sin embargo, todas las etapas oncológicas del cáncer fueron evaluadas en conjunto, y se incluyeron casos de cirugía de urgencia. El INL apareció asociado a la etapa oncológica en este estudio, pero no se logró demostrar como un factor de riesgo independiente de la etapificación de Duke. (5)

Halazun et al demostraron que un INL elevado fue predictor de recurrencia y peor sobrevida en pacientes con metástasis hepáticas de Cancer colorectal. Ambas publicaciones coinciden en un valor de corte de 5 para el INL.

El objetivo de este estudio es evaluar el valor pronóstico de un INL elevado en pacientes con cáncer de recto localmente avanzados con manejo multimodal pretratamiento. Se plantea la hipótesis de que un NLR > 4 predice mayor recurrencia y peor sobrevida. (11)

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿CUAL ES EL VALOR PRONOSTICO DEL INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS EN PACIENTES CON CANCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO?

## JUSTIFICACION

Tanto la neoadyuvancia como la cirugía forman parte del tratamiento del cáncer de recto medio e inferior localmente avanzado, mismas terapias que no están exentas de complicaciones por lo que

es necesaria la búsqueda de un mayor número de biomarcadores séricos que establezcan un pronóstico en los pacientes ya tratados. (13)

Por otro lado en algunas otras neoplasias se ha establecido que la inflamación forma parte fundamental en la carcinogénesis y en el comportamiento biológico del microambiente tumoral. Dicho esto el índice de neutrófilos- linfocitos resulta un marcador de inflamación efectivo que puede evaluar el resultado en pacientes quirúrgicos.

#### HIPÓTESIS

Por ser un estudio retrospectivo, no es necesario una hipótesis

#### OBJETIVOS

##### A) GENERAL

Determinar el valor pronostico del índice neutrófilos-linfocitos en pacientes con cáncer de recto tercio medio e inferior localmente avanzado

##### B) ESPECIFICOS

Determinar la sobrevida de pacientes con cáncer de recto tercio medio e inferior localmente avanzado en base al índice neutrófilos/linfocitos

Determinar la recurrencia de pacientes con cáncer de recto tercio medio e inferior localmente avanzado en base al índice neutrófilos/linfocitos

## TIPO DE ESTUDIO

Se trata de cohorte retrospectiva, longitudinal, Analítica, que se realizara en la Población de estudio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará un estudio retrospectivo en pacientes con adenocarcinoma de recto de tercio medio e inferior locorregionalmente avanzado, quimiorradioterapia seguida de cirugía radical en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los datos fueron obtenidos mediante la revisión de expedientes médicos de pacientes incluidos en el registro de cirugías del servicio de Tumores de Colon y Recto. Así como expediente electrónico, radiológico y de laboratorio de dicho hospital, en el periodo de enero del 2005 a diciembre de 2011. Se calculó y comparo el índice de neutrófilos-linfocitos de pacientes tratados con manejo multimodal, a evaluar valor pronóstico mediante sobrevida y recurrencia de los pacientes. Se incluyeron en el estudio los expedientes que cumplieron con los criterios de selección.

### ***POBLACIÓN A ESTUDIAR:***

Los pacientes con adenocarcinoma de recto de tercio medio o inferior locorregionalmente avanzado tratados mediante cirugía por el servicio de Tumores de Colon y Recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI que recibieron tratamiento neoadyuvante y posteriormente cirugía. Se dividirán a los pacientes en 2 grupos con índice alto o bajo de relación neutrófilos/linfocitos.

#### Criterios de inclusión

- Todos los expedientes de pacientes tratados de cáncer de recto de tercio medio e inferior locoregionalmente avanzado que recibieron neoadyuvancia y cirugía entre 17 y 90 años. Se define a los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado aquellos pacientes con tumor voluminoso, ganglios perirectales positivos y tumores que infiltran la capa muscular del recto, con o sin ganglios positivos.
- De acuerdo a la clasificaciones de la AJCC 7ª edición 2010.
- Expediente clínico, radiológico y de laboratorio completo.
- Pacientes cuyo expediente electrónico de laboratorio completo con niveles séricos basales pretratamiento de hemoglobina, albumina, leucocitos totales, plaquetas, linfocitos y neutrófilos totales
- Pacientes con tratamiento completo de acuerdo con la etapa clínica en periodo de vigilancia.
- Expedientes de pacientes sin contraindicaciones para recibir quimio o radioterapia, así como cirugía.
- Expedientes de pacientes sin antecedentes de segundo cáncer primario.
- Ausencia de metástasis al momento del diagnóstico.

#### Criterios de exclusión

- Expediente incompleto.
- Presencia de segundas neoplasias.
- Pérdida del seguimiento.
- Se excluye a pacientes con progresión durante el tratamiento
- Etapas IV.

#### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiaron el total de expedientes de pacientes con cáncer de recto de tercio medio e inferior que cumplieron los criterios de inclusión.

El tamaño de muestra idóneo para el estudio se obtiene mediante la fórmula:

$$Z^2PQ$$

$$N =$$

Donde

N = número de elementos de la muestra.

P = frecuencia esperada del factor a estudiar.

Q = 1-P

Z = Valor crítico correspondiente al nivel de confianza, 1.96 para el 95% de confianza.

B = Precisión o error admitido (5%)

**Con un tamaño de muestra idóneo de 137 pacientes**

Poder: 80%

VARIABLES

Variable	Tipo	Magnitud	Definicion
Edad	Cuantitativa continua	Años	El estudio incluye pacientes entre los 17 y 90 años
Genero	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer	Hombres y mujeres
ECOG	Cualitativa ordinal	1 a 4	Escala de estado funcional del paciente, propuesta por el grupo oncológico europeo que va desde el paciente normal (0) al paciente postrado (4)
COMORBILIDADES	Cualitativa		Patologías crónico – generativas independientes del estado oncológico
TNM, estadio clínico inicial	Cuantitativa continua	AJCC, etapas I a IV	Estadio clínico de la neoplasia al inicio del diagnostico y pretratamiento
ETAPA PATOLOGICA	Cuantitativa continua	Etapas 0 a IV	De acuerdo con el TNM de la AJCC obtenido en la pieza de resección quirúrgica, así como el grado de respuesta a la neoadyuvancia
ACE Inicial	Cuantitativa continua	Microgramos por litro	Glucoproteína transmembrana usada como marcador tumoral y de impacto pronostico. Se expresa en microgramos por litro
Síntomas clínicos	Cualitativa	Obstrucción, sangrado	Manifestaciones subjetivas de la enfermedad.
Distancia al margen anal	Cuantitativa continua	Centímetros	La distancia en centímetros al borde inferior del tumor, en la primera exploración clínica.
Tamaño del tumor	Cuantitativa continua	Centímetros	Longitud en centímetros del eje mayor tumor. (bordes)
Grado de diferenciación tumoral	Cualitativa	Bien, moderada y mal diferenciado	Semejanza que presentan las células tumorales a las células normales. De acuerdo con la AJCC van del 1 a 3
Numero de ganglios con metástasis	Cuantitativo	Numero	Factor de mal pronostico en la mayoría de las neoplasias, se expresa en unidades, lo que confiere una etapa mas avanzada
Hemoglobina inicial	Cuantitativa continua	Gramos/decilitro	Proteína de los eritrocitos transportadora de oxigeno, su valor se expresa en gramos sobre decilitro
Plaquetas	Cuantitativa	Unidades.	Fragmentos de megacariocito cuya

	continua	X103	acción es fundamental en la hemostasia, se expresa en unidades.
Linfocitos totales	Cuantitativa Continua	Unidades. X103	Conteo absoluto de linfocitos en 10 ml de sangre periférica, pretratamiento
Neutrófilos totales	Cuantitativa Continua	Unidades. X103	Conteo absoluto de linfocitos en 10 ml de sangre periférica, pretratamiento
Índice N/L	Cuantitativa continua	Relación	Conteo total de neutrófilos dividido entre el conteo total de linfocitos totales, medido pretratamiento
Albumina	Cuantitativa continua	Gramos/decilitro	Principal proteína circulante en el plasma, encargada de mantener la presión oncótica, se expresa en gramos sobre decilitro
Terapia neoadyuvante	Cualitativa dicotómica	QT/RT concomitante	Dosis de radioterapia simultáneo con el esquema de quimioterapia previo procedimiento quirúrgico
Tipo de cirugía	Cualitativa	Tipo	Intervención definitiva, puede ser resección anterior baja, resección abdominal peritoneal, resección transanal
Complicaciones	Cualitativa dicotómica	Si/no/tipo	Eventualidad que ocurre derivada de la intervención quirúrgica, puede ser aguda o tardía
Transfusión concentrados eritrocitarios trans y posoperatoria	Cuantitativa	Unidades	Numero de concentrados eritrocitarios, plasma fresco, crioprecipitados administrados durante o después de la operación
Intervalo de radioterapia con cirugía	Cuantitativa Continua	Semanas	Tiempo entre la conclusión de la última dosis de radioterapia y la fecha de la cirugía. Se expresa en semanas.
Periodo libre de enfermedad	Cuantitativa discontinua	Meses	El tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer.
Recurrencia de la enfermedad	Cualitativa dicotómica	Si/no	Recaída de la enfermedad ya sea en el sitio quirúrgico, ganglionar o sistémica.
Sitio de recurrencia de la enfermedad	Cualitativa	Local/Sistémica	Ubicación anatómica puede ser local (sitio quirúrgico), regional (ganglionar) sistémica (hígado, pulmón, ganglios no regionales)
Supervivencia global	Cuantitativa discontinua	Meses	Inicia con la vigilancia hasta el término del seguimiento

			hospitalario
--	--	--	--------------

1. VARIABLES INDEPENDIENTES
  - a. NEUTROFILOS TOTALES
  - b. LINFOCITOS TOTALES
  - c. INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS
2. VARIABLES DEPENDIENTES
  - a. SOBREVIDA GLOBAL
  - b. RECURRENCIA
  - c. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD
3. VARIABLES CONFUSORAS
  - a. TAMAÑO DEL TUMOR
  - b. DISTANCIA DEL MARGEN
  - c. CIRCUNFERENCIA
  - d. HEMOGLOBINA
  - e. ALBUMINA
  - f. PLAQUETAS
  - g. GRADO DE DIFERENCIACION
  - h. ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO
  - i. NEOADYUVANCIA

#### RECOLECCIÓN DE DATOS

Se empleará la base de datos física y electrónica del Servicio de Colón y Recto y de la División de Cirugía de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social y el Archivo Clínico del hospital, así como el archivo electrónico en el Expediente Clínico Electrónico (ECE). Se realizará una base de datos propia para el estudio con lo recolectado

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado mediante el software Statal Package for the Social Sciences (SPSS versión 25), primero realizando una curva ROC para tomar nuestro punto de corte mas óptimo en esta cohorte y agrupar a los pacientes en INL bajo e INL alto. Realizamos frecuencias para las características demográficas de los pacientes y como media de tendencia central; utilizaremos mediana y rangos en las variables cuantitativas por presentar libre distribución, en las variables categóricas se reportaran con frecuencias y/o porcentajes. La asociación de las variables categóricas se reportaron

En el análisis bivariado de acuerdo a la normalidad utilizaremos Chi  $\chi^2$  de Pearson, T exacto de Fisher, test de Fisher de acuerdo a lo que corresponda. Asumiendo significancia con  $p < 0.05$ , para el análisis univariado utilizaremos Kaplan y Meier y para el análisis multivariado el análisis de Cox, con sus respectivos intervalos de confianza y HR.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio está apegado a los principios emanados de la 18ª Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia Asamblea en Tokio Japón

en 1975 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989. 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996. 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 en donde se contempla la Investigación Médica (Investigación Clínica), y a la última revisión la 64ª Asamblea General, Fortaleza Brasil, octubre 2013. De acuerdo con los artículos 100, 101, 102 y 103 del Título Quinto, Capítulo Único de La Ley de General de Salud. En el presente estudio no se realizará maniobra adicional a lo previsto.

De acuerdo a la Ley General de Salud en México y el Reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social se considera al presente estudio como de bajo riesgo toda vez que la información para este estudio se obtendrá del expediente clínico; por lo que este proyecto de investigación está clasificado en categoría I, por lo cual no es necesario la firma de consentimiento informado, se pide de manifiesto el respeto de la persona, la vida, la seguridad y todos los derechos de quienes integran la unidad de investigación. Los resultados conservarán la confidencialidad y en ningún momento se revelarán en los mismos nombres u otras características que pudiesen permitir la identificación de un paciente en específico.

Basándonos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título Segundo Capítulo I, en el cual el Artículo 17, Inciso I, refiere investigación sin riesgo: son estudios que emplean métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 23: En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la comisión de ética, por razones justificadas, podrá autorizar el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo podrá dispensar el investigador la obtención del consentimiento informado.

Por lo anteriormente señalado, en esta investigación no se requerirá consentimiento informado escrito. La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en completa discreción, así como la confidencialidad de los resultados y el resguardo de la información en base a la Ley de la protección de datos INAI.

El estudio se someterá a revisión por los Comités de Ética e Investigación de la Coordinación Nacional de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## FINANCIAMIENTO

No se cuenta con financiamiento interno o externo; se realizará con los recursos propios del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se requerirá recursos que habitualmente se utilizan en nuestra unidad para la atención y valoración de pacientes postquirúrgicos en Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. El presente protocolo no generará ningún gasto para la institución.

## RECURSOS HUMANOS

Investigador principal y asociado. Realizarán la revisión de los expedientes clínicos físicos y electrónicos de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## RECURSOS FÍSICOS

-Área de archivo de expedientes clínicos del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

-Para el manejo de datos y estadísticas se requerirá del sistema de archivo clínico, expediente electrónico interno del Hospital, sistemas software de consulta externa (ECE), una computadora, hojas blancas en tamaño carta en donde se realizará el registro de los datos del paciente. Se requerirá de bolígrafos en tinta negra, porta papeles y un equipo de cómputo los cuales serán proporcionados por el investigador.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo no será patrocinado por laboratorio o compañía alguna, y los investigadores están libres de prejuicio alguno en el análisis de resultados.

## RECOLECCIÓN DE DATOS

Se empleará la base de datos física y electrónica del Servicio de Colon y recto y de la División de Cirugía de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social y el Archivo Clínico del hospital, así como el archivo electrónico en el Expediente Clínico Electrónico (ECE). Se realizará una base de datos propia para el estudio con lo recolectado.

## RESULTADOS:

Al analizar las bases de datos de los pacientes tratados durante el periodo de estudio se encontraron 185 pacientes con cancer de recto medio etapa avanzada de estos 8 pacientes no fueron incluidos por contar con enfermedad metastasica y tuvieron progresion al tratamiento neoadyuvante. De los 177 pacientes restantes no fueron incluidos para el análisis 18 pacientes, derivado de que fue imposible recolectar la información completa requerida ya sea por falta de datos en el expediente físico y electrónico, por lo cual la muestra final para el estudio fue de 165 pacientes. El 100% del total (165 pacientes) correspondían a histología de adenocarcinoma de recto.

De acuerdo a las características demográficas se observó una media de edad de 65 años para pacientes con INL <4 y 64.4 en pacientes con INL > 4, en cuanto al sexo se observó que el sexo masculino (67 pacientes) es ligeramente más frecuente que en mujeres (68 pacientes).

Las comorbilidades más comunes fueron diabetes mellitus (80 pacientes) siendo más común en pacientes con INL > 4 (46 pacientes), seguido de hipertensión arterial con un total de 75 pacientes de igual manera siendo más común en el grupo con INL con 41 pacientes. (TABLA 1)

La sintomatología más comúnmente observada fue la rectorragia, cual se encontraba presente en un 87.8% (145 pacientes), sin mostrar prácticamente diferencia entre los grupos con INL >4 e INL >5. Seguido de dolor el cual se encontraba presente en 53% (88 pacientes). (TABLA 1)

La hemoglobina media se encontraba en 12.7g/dl en pacientes con INL<4 y en 11.9g/dl en pacientes con INL >4, lo que nos traduce que los pacientes no se encontraban con anemia al momento del evento quirurgico. ( TABLA 1)

La media de antígeno carcinoembrionario se encontró en 37 ug/l en el grupo de pacientes con INL < 4 y de 14 ug/L en el grupo de pacientes > 4. ( TABLA 1)

La localización más frecuente fue el tercio medio en el 52.7% ( 87 pacientes ) vs el 47.3% (78 pacientes ) en el tercio inferior , sin una diferencia notoria en cuanto a grupos con INL.

la media del tamaño tumoral fue de 6.4cm para pacientes con INL <4 Y DE 6.3 para paciente con INL >4, así mismo la media de distancia en cuanto a la localización del tumor del magen anal fue de 5.7 cm en el grupo con INL<4 vs 5.5 cm con INL >4. ( TABLA 1)

Todos los pacientes contaban con colonoscopia diagnóstica , sin embargo 15 pacientes no tuvieron colonoscopia completa dado que existía imposibilidad al paso del colonoscopio por el tamaño tumoral. ( TABLA 1)

en cuanto al sangrado transquirurgico , transfusión , días de estancia intrahospitalaria no se mostraron diferencias entre ambos grupos , las complicaciones postquirurgicas más frecuentes fueron fistula , dehiscencia de herida perineal e infección de herida quirurgica , por último un dato importante fue la cantidad de ganglios resecaos fue prácticamente similar en ambos grupos presentado media de 16.2 ganglios con INL <4 y 16 ganglios con INL >4. ( TABLA 1)

TABLA 1 CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

VARIABLE	INL < 4 (%)	n = 80	INL > 4 (%)	n= 85	P
EDAD ( MEDIA)	65.1		64.4.		0.2. T STUDENT 0.7
GENERO					
Masculino	50 2.5%	6	47 .2%	55	
Femenino	30 7.5%	3	38 .7%	44	
CONMORBILIDADES					
Dm	34 2.5%	4	46 11%	54.	0.4
Has	34 2.5%	4	41 .2%	48	0.5

<b>Cardiopatía</b>	<b>11</b> 75%	<b>13.</b>	<b>15</b> .6%	<b>17</b>	<b>0.4</b>
<b>Cancer</b>	<b>4</b> 5%		<b>0</b> 0%		<b>0.1</b>
<b>SINTOMATOLOGIA</b>					
<b>Rectorragia</b>	<b>72</b> 90%		<b>73</b> .8%	<b>85</b>	<b>0.05</b>
<b>Dolor</b>	<b>45</b> 6.2%	<b>5</b>	<b>53</b> .3%	<b>62</b>	<b>0.7</b>
<b>Mucorrea</b>	<b>29</b> 6.2%	<b>3</b>	<b>29</b> .1%	<b>34</b>	<b>0.3</b>
<b>Oclusión</b>	<b>15</b> 75%	<b>18.</b>	<b>29</b> .1%	<b>34</b>	<b>0.1</b>
<b>pujo</b>	<b>19</b> 75%	<b>23.</b>	<b>36</b> .3%	<b>42</b>	<b>0.1</b>
<b>LABORATORIOS</b>					
<b>Hb</b>	<b>12.7</b> +- 1.9	<b>DE</b>	<b>11.9</b> +- 2.2	<b>DE</b>	<b>0.2</b>
<b>Leucos</b>	<b>4.6</b> +- 1.6	<b>DE</b>	<b>7.6</b> - 3.2	<b>DE+</b>	<b>0.1</b>
<b>Neutros</b>	<b>1.7</b> +- 0.2	<b>DE</b>	<b>2.0</b> - 0.4	<b>DE+</b>	<b>0.6</b>
<b>Plaquetas</b>	<b>261.4.</b> 91.3	<b>DE +-</b>	<b>282.5.</b> - 122	<b>DE+</b>	<b>0.2</b>
<b>Fibrinogeno</b>	<b>428</b> 111.6	<b>DE +-</b>	<b>370</b> - 163	<b>DE+</b>	<b>0.1</b>
<b>Albumina</b>	<b>4</b>	<b>DE</b>	<b>3.7</b>	<b>DE+</b>	<b>0.2</b>

	<b>+ - 0.5</b>	<b>- 0.7</b>	
<b>ACE</b>	<b>37</b> ug/l <b>19</b>	<b>DE+-</b>	<b>14</b> ug/l <b>1.9</b> <b>DE+-</b>
<b>LOCALIZACION</b>			<b>0.3</b>
<b>Tercio medio</b>	<b>44</b> <b>50%</b>		<b>43</b> <b>.5%</b> <b>50</b>
<b>Tercio inferior</b>	<b>36</b> <b>45%</b>		<b>42</b> <b>.4%</b> <b>49</b>
<b>TAMAÑO</b>	<b>6.4cm</b> <b>DE +- 2.4</b>		<b>6.3cm</b> <b>DE+- 2.3</b> <b>0.9</b>
<b>DISTANCIA</b>	<b>5.7</b> cm <b>2.3</b>	<b>DE +-</b>	<b>5.5</b> cm <b>DE+- 2.1</b> <b>0.3</b>
<b>SANGRADO</b>	<b>590</b> IC : INF 483 Y <b>SUP 696</b>		<b>554</b> IC: INF 510 Y <b>SUP 598</b>
<b>TRANSFUSION</b>	<b>18</b> <b>2.5%</b>	<b>2</b>	<b>21</b> <b>.7%</b> <b>24</b>
<b>ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA</b>	<b>6 DIAS</b> <b>+ - 1.5</b>	<b>DE</b>	<b>6.6 DIAS</b> <b>+ - 2.5</b> <b>DE</b>
<b>COMPLICACIONES TRANSQUIRURGICAS</b>	<b>5</b> <b>25%</b>	<b>6.</b>	<b>5</b> <b>.8%</b> <b>5</b>
<b>COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS</b>	<b>10</b> <b>2.5%</b>	<b>1</b>	<b>15</b> <b>.6%</b> <b>12</b>
<b>GANGLIOS RESECADOS</b>	<b>16.2 MEDIA DE : +- 7.1</b>		<b>16 MEDIA DE +-6.5</b>

En relación con el estadio patológico, se observó que el 13.3% (22 pacientes) presentaron respuesta patológica completa posterior al tratamiento, el estadio predominante fue el estadio I con

26% ( 44 pacientes ) , seguido del estadio IIA Y IIIB ambos con un 23.6% ( 39 pacientes) observando una mayor tasa de recurrencia en pacientes con etapas clinicas avanzadas que en etapas tempranas (Tabla 2).

El grado histologico predominante fue el grado 2 con 77.5% (62 pacientes ) de los casos con INL < 4 y en un 85%( 68 pacientes ) con INL > 4 en (Tabla 2.2).

TABLA 2.2 GRADO HISTOLOGICO

YP TNM	INL < 4. (%)	n = 80	INL > 4 (%)	n= 85
G1	8 10%		4 4.7%	
G2	62 7.5%	7	68 85%	
G3	10 2.5%	1	13 5.2%	1

TABLA 2  
PATOLOGIA

YP TNM	n = 165	%
T0	23	13.9%
T1	6	3.6%
T2	51	30.9%
T3	78	47.2%
T4B	7	4.2%
N0	110	66.9%
N1a	21	12.7%
N1b	14	8.4%
N2a	10	6%
N2b	7	4.2%
ETAPAS		
0	22	13.3%
I	44	26.6%
IIA	39	23.6%
IIC	2	1.2%
IIIA	8	4.8%

IIIB	39	23.6%
IIIC	10	6%

Con relación al tratamiento a el procedimiento quirurgico recibido , la reseccion anterior baja fue le procedimiento quirurgico mas comun en un 67.7% (111 pacientes ) de los cuales 52 pacientes pertenecian al grupo con INL<4 Y, 59 pacientes al grupo con INL (Tabla 3).

El esquema de radioterapia mas utilizado fue la administracion de 50.4 Gy en 28 Fx en un 56.3% (93 pacientes ) de los cuales 48 pacientes pertenecial al grupo con INL <4, Y 45 pacientes al grupo con INL>4

85 pacientes no requirieron de terapia sistematica , 70 pacientes se consideraron candiatos a manejo sistematico adyuvante , 1 paciente no acepto manejo con quimioterapia adyuvante y 9 pacinetes no recibieron po complicaciones postquirurgicas siendo la mas comun la presencia de fistula.

El esquema mas frecuentemente recibido fue xelox en 37 pacientes , seguido de capecitabine en 23 pacientes , folfox en 6 pacientes y xelox con bevacizumab en 4 pacientes

TABLA 3 CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO

TRATAMIENTO	INL<4. n= 80 (%)	INL>4 n= 85 (%)
CIRUGIA		
EXENTERACION PELVICA TOTAL	5 (6.5%)	1 (1.1%)
EXENTERACION PELVICA POSTERIOR	4 (5%)	4 (4.7%)
RAB	52 (65%)	59 (69.4%)
RAP	17 (21%)	16 (18.8%)
RAP + PROSTATA	0 (0%)	1 (1.1%)
RAP + VAGINA	1 (1.25%)	4 (4.7%)
RESECCION TRANSANAL	1 (1.25%)	0 (0%)
RT		
25 GY EN 5 FX	3 (3.75%)	0 (0%)
37.5 GY EN 15 FX	4 (5%)	8 (9.4%)

45.6 GY EN 25 FX	24 (30%)	32 (37%)
50.4 GY EN 28 FX	48 (60%)	45 (52%)
QT ADYUVANTE		
SI	33 (41.2%)	37 (43.5%)
NO	47 ( 58.7%)	48 (56.4%)

En el analisis multivariado, del total de los 165 pacientes, el 35 % (58 pacientes) presentaron recurrencia posterior al tratamiento con qt/rt neoadyuvante y cirugía, de este grupo predominaron pacientes con edad < 65 años (53%), genero masculino (67%), un INL > 4 en el 58% de los casos , lo cual aunque no fue estadisticamente significativo , si representa una diferencia con aquellos pacientes que presentaron recurrencia con INL <4, el conteo plaquetario se encontraba menor a 250 en el 44% de los pacientes que presentaron recurrencia y en parametros mayores a 250 en el 55% de los casos de recurrencia , de igual manera los paciente con recurrencia que tenian ace > 5 ug/L al momento del diagnostico fueron 39% vs 60% que los pacientes con recurrencia con ace en parametros normales , en cuanto a hemoglobina y albumina no se presento diferencia estadisticamente significativa. En cuanto a la localizacion del tumor 44% de los pacientes con tumores en el tercio medio tuvieron recurrencia , y 32% del tercio inferior de igual manera presentando recurrencia , no siendo estadisticamente significativo.

En cuanto a los pacientes que recibieron adyuvancia posterior al tratamiento 70 % de los que recibieron tratamiento adyuvante tuvieron recurrencia , versus el 26% de los pacientes que recibieron adyuvancia y no presentaron recurrencia , siendo estadisticamente significativo con una p :0.0002 lo cual nos podria traducir

TABLA 5 ANALISIS UNIVARIADO

Variable	Recurrencia n= 58 (35%)	No recurrencia n= 107 (65%)	p
Edad			0.4
< 65 años	31 (53%)	51 (47%)	
> 65 años	27 (46%)	56 (52%)	
Genero			0.1
Masculino	39 (67%)	58 (54%)	
Femenino	19 (32%)	49 (45%)	
Indice			0.2
In/I <4	24 (41%)	56 (52%)	
In/I > 4	34 (58%)	51 (47%)	
Plaquetas			0.8
<250 mil	26 (44%)	46 (42%)	
>250 mil	32 (55%)	61 (57%)	

Albumina < 3 >3	57 (98%) 1 (1.7%)	107 (100%) 0	1.0 ( fisher)
Ace < 5 ug/l > 5 ug/l	35 (60%) 23 (39%)	69 (64%) 38 (35%)	0.5
Hb < 10 g/dl > 10 g/dl	9 (15%) 49 (84%)	13 (12%) 94 (88%)	0.5
Localicacion Tercio medio Tercio inferior	26 (44%) 32 (55%)	61 (57%) 46 (42%)	0.1
Adyuvancia Si No	41 (70%) 17 (29%)	28 (26%) 79 (73%)	<b>0.0002</b>
Tamaño del tumor <5 cm > 5 cm	50 (86%) 38 (65%)	40 (37%) 67 (62%)	0.1
Obstrucción < 60% > 60 %	35 (60%) 23 (39%)	75 (70%) 32 (30%)	0.2
Estado actual Vivo Muerto			
Ganglios disecados 0 - 12 > 12	22 (37%) 36 (62%)	85 (79%) 22 (20%)	
Ganglios positivos 1 - 7 > 7	32 (55%) 26 (44%)	33 (30%) 74 (69%)	

En nuestro analisis multivariado, observamos que la recurrencia por si sola es un factor de mal pronóstico independientemente de cualquier otro factor, siendo esta estadísticamente significativa (  $p= 0.000004$  ) . (TABLA 6)

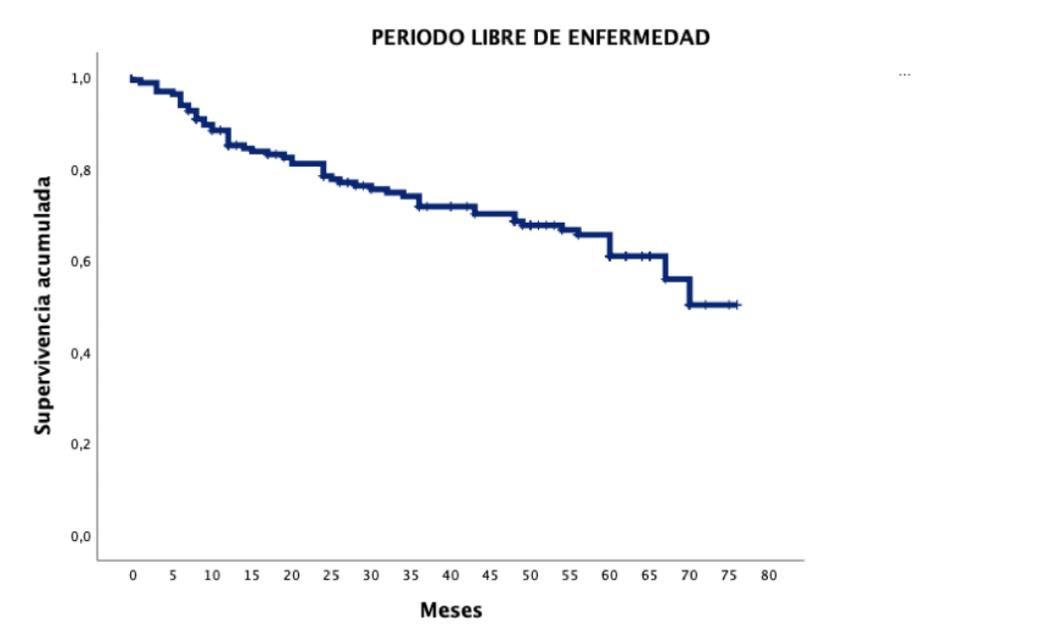
De igual manera tener un ace elevado es un factor pronóstico importante para disminuir la sobrevida global

TABLA 6 MULTIVARIADO DE SOBREVIDA (COX) MULTIVARIADO )

VARIABLE	HR	IC 96%	P
RECURRENCIA	22.5	6-84	<b>0.000004</b>
ACE > 5	50	36- 24	<b>0.05</b>

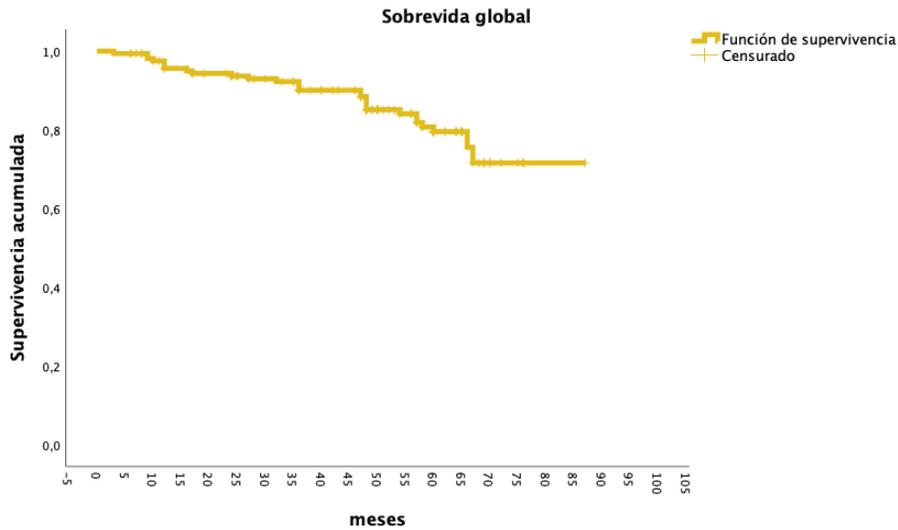
en cuanto a periodo libre de enfermedad ....

GRÁFICA 1: PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD



**La supervivencia global** en nuestro estudio podemos observar como a los 12 meses es del 85.2%, a los 24 meses de un 72.1 % y va disminuyendo gradualmente siendo de 52.7 % a los 36 meses y de 33.1% a los 60 meses ( GRAFICA 2 )

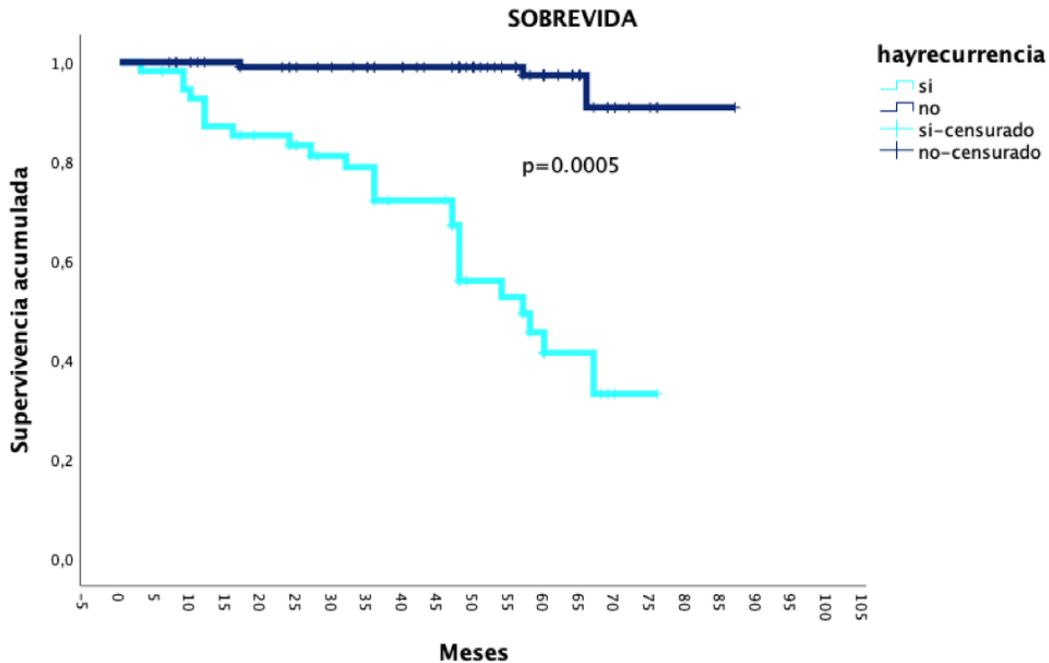
GRÁFICA 2: SOBREVIDA GLOBAL



<b>Sobrevida</b>	<b>%</b>
12 meses	85.2
24 meses	72.1
36 meses	52.7
60 meses	33.1

**Recurrencia y supervida global:** como se menciona previamente en el analisis multivariado en el presente estudio el factor mas importante para disminuir la supervida es el haber presentado recurrencia , de los 165 pacientes de los cuales el 35% ( 58 pacientes ) presentaron recurrencia , observando la separacion de curvas entre los que no ,a presentaron practicamente apartir del decimo mes , mostrando una diferencia importante en los pacientes que no presentaron recurrencia .  $p = 0.0005$

GRAFICA 3: RECURRENCIA Y SVG



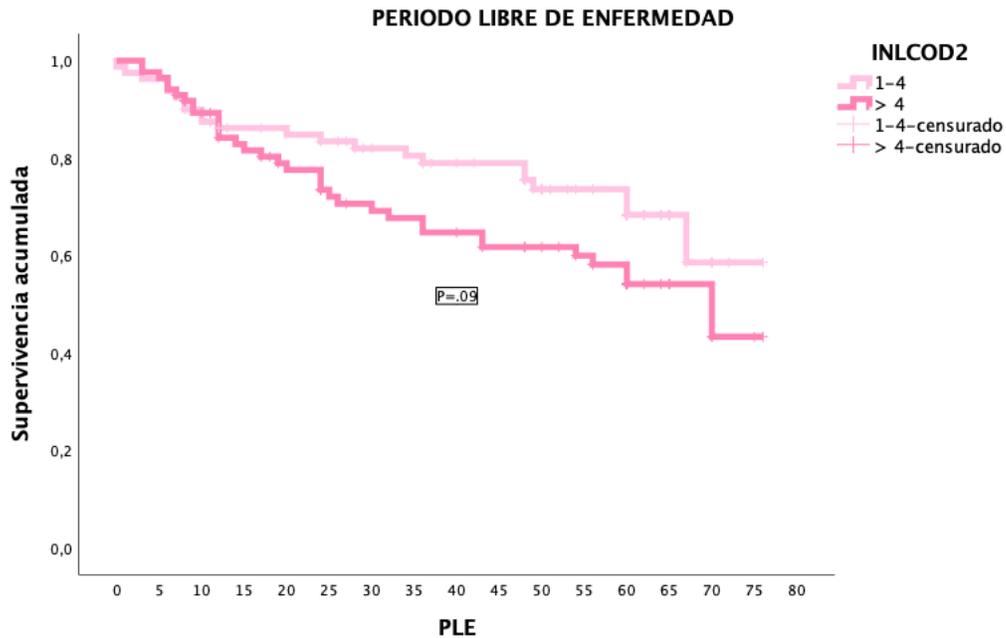
En cuanto a **sobrevida global** , aunque no hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a tener índice neutrofilo/ linfocito elevado , la diferencia entre este y un índice normal es considerable apartir de los 40 meses en donde la supervida global comienza a disminuir considerablemente entre un grupo y otro (TABLA 8)

TABLA 8: SOBREVIDA GLOBAL

	INL < 4 (%)	INL >4 (%)
12 meses	87	89
24 meses	82	80.3
36 meses	75,5	70.6
48 meses	73	67.7
60 meses	68.3	54.1

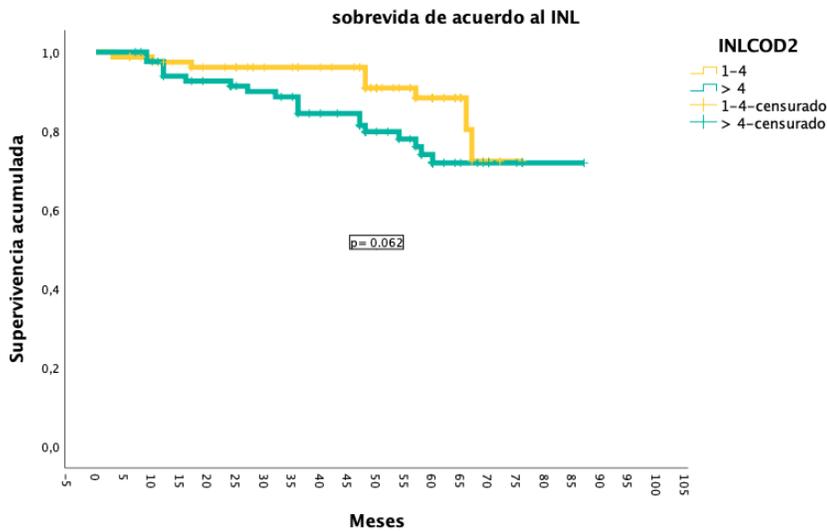
El periodo libre de enfermedad mostrado en nuestro estudio de acuerdo a los pacientes con el INL no resulto estadísticamente significativo ( p =0.9), sin embargo la diferencia que podemos observar es importante entre ambos grupo , siendo mayor en el grupo con un INL > 4 apartir del mes 15 en donde las curvas se separan de manera importante, hasta lograr un maximo de un 20% en cuanto a supervivencia acumulada alrededor del mes 40 ( GRAFICA 4)

GRAFICA: 4



Por ultimo en cuanto a **sobrevida global de acuerdo al INL** podemos observar que los pacientes con INL <4 tienen mejor sobrevida en los primeros meses que los pacientes con INL > 4, hasta el mes 68 en donde se vuelven a unir las curvas por lo que no se considera estadísticamente significativo

GRAFICA: sobrevida global de acuerdo al INL



## DISCUSIÓN

Si bien en el presente estudio no mostro una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sobrevida global y recurrencia local, es marcada la diferencia que existe entre pacientes con INL < 4 y aquellos con INL > 4 por lo que el INL podría tratarse de un biomarcador de inflamación altamente eficiente para ayudar a determinar el pronóstico de la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal en los estadios avanzado

En el estudio se observó una mediana de 58 meses para una supervivencia global a 5 años para toda la población incluyendo hombres y mujeres , sin considerar intervalos de edad . Dentro de las variables demográficas no se observo una diferencia significativo para el sexo. Estos resultados difieren con respecto epidemiología a nivel mundial de la base de datos de la OMS asi como de la GCO que muestra que existe una mayor tendencia en el sexo masculino, cuyas tasas de supervivencias tiende a ser ligeramente menor. Los diferentes estudios que analizan el INL y la sobrevida en cáncer de colorrectal no hacen mención a un valor significativo que relacione el sexo y la sobrevida de los pacientes.

Con respecto a la variable edad ambos grupos de encuentran equilibrados siendo la media de 65 y 64 años en pacientes con INL menor a 4 y mayor a 4 respectivamente sin mostrar significancia . Los datos epidemiológicos de la OMS revelan que el cancer colorectal es una enfermedad es característica de los adultos mayores, sin embargo, en las últimas décadas la incidencia en < 40 años. Los estudios no revelan significancia en cuanto a la supervivencia, el INL y el rango de edad, esto se puede deber a que INL es un marcador inflamatorio que no se ve alterado por mecanismos de envejecimientos, sino se afecta propiamente por la actividad del sistema inmune presente a una inflamación crónica o proceso tumoral.

Con respecto al estadiaje del cáncer colorrectal se observó que la gran mayoría de pacientes tuvieron una adecuada respuesta a la terapia neoadyuvante ya que en la poblacion evaluada la etapa clinica mas frecuente fue la EC I (26.6%) Seguida de pacientes en EC IIA (23.6%) Y IIIB (23.6%) siendo en este grupo en particular en quienes mas riesgo de recurrencia existia , dado el estatus ganglionar positivo, Dichos resultados son similares a los estudiados por Galizia et al en el cual se muestra que el INL es un buen factor pronóstico de enfermedad y que la sobrevida global tiende a ser menor a medida que el estadio es mayor.

Al analizar la variable INL se obtuvo aquellos que tienen un  $INL \leq 4$  tienen una supervivencia mayor que aquellos que tienen un  $INL > 4$ , Si bien en el presente estudio no mostro una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sobrevida global y recurrencia local, es marcada la diferencia que existe entre el grupo con indice < 4 y un indice > 4 , siendo en este ultimo casi significativo, mostrando una diferencia importante en cuanto a recurrencia y sobrevida global , teniendo una diferencia de hasta 20% entre pacientes con un INL normal a una media de 40 meses mediante el estudio de Kaplan Meier se obtuvo un valor predictivo  $p= 0.2$  lo cual no revela significancia estadística. Dichos resultados difieren a los obtenidos por Sagawua *et al* 2012 y por Chua *et al.* 2011 en el cual se mostró que a INL altos la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad del paciente tiende a disminuir, por el contrario, la sobrevida tiende a ser mayor si el INL es bajo, esto a pesar de diferir con dicho autor se muestra una importante diferencia entre ambos grupos siendo mas amplia la diferencia como ya se menciona previamente apartir de los 40 meses.

Un aspecto importante a mencionar fue la presencia de recurrencia y su asociacion a sobrevida global , observando significancia estadística en ambos al momento de realizar el analisis multivariado de sobrevida , lo cual traduce que la recurrencia (  $p : 0.000004$  ) por si sola

independientemente de cualquier factor es el principal factor pronóstico para la supervivencia global así como para la mortalidad esto en comparación con

Otro aspecto a destacar en el presente estudio es la presencia del ACE el cual por lo que de igual manera el contar con un ace elevado .....

Con respecto a las limitaciones del trabajo la principal limitación fue la dificultad para encontrar el seguimiento de los pacientes y la supervivencia exacta en la que los registros no siempre cuentan con estos datos.

Nuestro trabajo de investigación es retrospectivo, lo que de igual manera presenta un sesgo importante, por lo que se recomienda uno prospectivo para realizar un seguimiento a 20 meses y poder continuar con el estudio de supervivencia de los pacientes.

el presente estudio abarca el cáncer de recto localmente avanzado y excluye los estadios IV debido a la alta mortalidad que representan estos últimos, con tasas de supervivencia global muy bajas que oscilan entre el 5 al 15% por lo cual su estudio para supervivencia global no sería significativo. Adicional a ello el INL como único marcador no es un marcador confiable debido a su alto grado de metástasis, siendo necesario estudiarlo en conjunto con otros marcadores tumorales como el CEA

#### CONCLUSIONES:

La supervivencia global en el cáncer de recto localmente avanzado se ve afectada de manera significativa por diferentes factores pronósticos tales como la recurrencia, la etapa clínica, enfermedad ganglionar, niveles bajos de diferenciación celular, factores como el sexo, la edad, localización no son concluyentes de influenciar directamente en la supervivencia global en nuestro estudio.

Los valores elevados del INL muestran asociación con etapas localmente avanzadas, de la enfermedad y peor pronóstico para los pacientes, sin embargo no se observó significancia estadística en el presente estudio, sin embargo dada la diferencia importante con el grupo que tenían un INL > 4, el costo y la combinación con otros biomarcadores como el antígeno carcinoembrionario podría emplearse para ofrecer información importante de manera indirecta sobre el pronóstico de este grupo de pacientes

Es importante la reproducción de este índice en cohortes de población mexicana, además de valorar combinar con diferentes biomarcadores para poder obtener un adecuado pronóstico a un bajo costo y poder ofrecer un beneficio previo a los tratamientos en aquellos pacientes con peor pronóstico

## REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishdam D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA CANCER J CLIN 2013;63:11–30.
2. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008 <http://www-dep.iarc.fr/>.
3. NCCN Guidelines. Rectal Cancer. Version 4.2013. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012
4. AJCC: 7ª edición, 2010
5. S:R Walsh; Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a prognostic factor in colorectal cancer; journal of surgical oncology, 181-84; 2005
6. Sum Fu; can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively; Int J Colorectal Dis (2012) 27:1347–1357
7. Yavuz ozdemi; Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Prognostic Aid in Colorectal Cancer; *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 201.*
8. LucyJankova; Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival but does not predict recurrence or cancer-specific survival after curative resection of node-positive colorectal cancer; BMC Cancer 2013, 13:442
9. Wenzhuo He; Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to plateletlymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer; Med Oncol (2013) 30:439
10. Mu-Xing; Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis; Int. J. Cancer: 134, 2403–2413 (2014)

11. Kalazun A; Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases; *EJSO* 34 (2008) 55-60
12. Urreola G; An elevated neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in stage II resected colon cancer; *Rev Med Chile* 2013; 141: 602-608
13. Angelita H; Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiationtherapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome?; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 71, No. 4, pp. 1181–1188, 2008
14. Li J, Jia Y, Cai C, Guan X, Li P, Xie Y, et al. Predicting value of dynamic alteration of blood neutrophil/lymphocyte ratio on recurrence-free survival in patients with advanced colon cancer after operation and chemotherapy. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2012;15(11):1171-4
15. Urrejola G, Bambs C, Espinoza M, Gellona J, Zúñiga Á, Molina M, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Revista médica de Chile.* 2013; 141(5): 602-8
16. Absenger G, Szkandera J, Pichler M, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(2):395- 400.
17. Jankova L, Dent O, Chan C, Chapuis P, Clarke S. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival but does not predict recurrence or cancer-specific survival after curative resection of node-positive colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2013; 13: 442.
18. Wuxiao Z, Zhou H, Wang K, Chen X, Hao X, Lu Y, et al. A prognostic model to predict survival in stage III colon cancer patients based on histological grade, preoperative carcinoembryonic antigen level and the neutrophil lymphocyte ratio. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(2): 747- 51.
19. Chen Z, Raghav K, Lieu C, Jiang Z, Eng C, Vauthey J, et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015; 112(6): 1088-97.
20. Sagawa M, Yagawa H, Konno S, Usuda A, Maeda H, Kim K, et al. Significance of Perioperative Neutrophil Lymphocyte Ratio(NLR)in Gastric Cancer and Colon Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2016; 43(10): 1243 5.
21. Rashtak S, Ruan X, Druliner B, Liu H, Therneau T, Mouchli M, et al. Peripheral Neutrophil to Lymphocyte Ratio Improves Prognostication in Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16(2): 115-23
22. Dupré A, Malik H. Inflammation and cancer: What a surgical oncologist should know. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(5): 566-70
23. Wang F, He W, Jiang C, Guo G, Ke B, Dai Q, et al. Prognostic value of inflammation-based scores in patients receiving radical resection for colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 1102.
24. Portale G, Cavallin F, Valdegamberi A, Frigo F, Fiscon V. Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Are Not Prognostic Biomarkers in Rectal Cancer Patients with Curative Resection. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22(9): 1611-8.

25. Guo D, Li X, Xie A, Cao Q, Zhang J, Zhang F, et al. Differences in oncological outcomes and inflammatory biomarkers between right-sided and left-sided stage I-III colorectal adenocarcinoma. *J Clin Lab Anal.* 2019; 21: e23132.
26. Cha Y, Park E, Baik S, Lee K, Kang J. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with stage III colon cancer who underwent surgery followed by FOLFOX chemotherapy. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 11617
27. Instituto Nacional del Cáncer. Programa nacional de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal. Argentina: Ministerio de salud Presidencia de la Nación; 2015. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000899cnt-2016-10-28-guia\\_ccr\\_aps.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000899cnt-2016-10-28-guia_ccr_aps.pdf)
28. Ministerio de Salud del Perú. Programa presupuestal 0024 prevenciones y control del cáncer. Lima: MINSA; 2019. Disponible en: [https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2019/pp/anexo/ANEXO2\\_6.pdf](https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2019/pp/anexo/ANEXO2_6.pdf)
29. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Incidencia, mortalidad, años de vida perdidos, años de vida con discapacidad y años de vida ajustados por discapacidad, ajustados a la discapacidad a nivel mundial, regional y nacional para 32 grupos de cáncer, 1990 a 2015: un análisis sistemático para el estudio de la carga mundial de la enfermedad. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 524.
30. Doubeni C, Laiyemo A, Major J. Estado socioeconómico y el riesgo de cáncer colorrectal: un análisis de más de medio millón de adultos en los Institutos Nacionales de Salud-AARP Dieta y Estudio de Salud. *Cáncer.* 2012; 118: 3636.
31. Brenner D, Heer E, Sutherland R. Tendencias nacionales en la incidencia de cáncer colorrectal entre adultos mayores y más jóvenes en Canadá. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: e198090.
32. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Estadísticas de cáncer 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 277.
33. Jemal A, Ward E, Johnson C. Informe anual a la nación sobre el estado del cáncer, 1975-2014, con supervivencia. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109
34. Siegel R, Miller K, Jemal A. Tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en adultos de 20 a 54 años en los Estados Unidos, 1970-2014. *JAMA.* 2017; 318: 572.
35. Haggstrom D, Cheung W. Approach to the long-term survivor of colorectal cancer. In: *UpToDate*, Nekhlyudov, L (ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2020 36. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Estadísticas de cáncer, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63:11.
36. Siegel R, Miller K, Jemal A. Estadísticas de cáncer, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 7.
37. Beltrán B. Impacto del índice neutrófilo/linfocito en sobrevida de pacientes con linfoma de células grandes b difuso en el hospital Edgardo Rebagliati

- Martins 2010-2012 [tesis]. Lima: Facultad de Medicina Humana sección de posgrado, Universidad de San Martín de Porres; 2017.
38. Riedl J, Posch F, Moik F, Bezan A, Szkandera J, Smolle M, et al. Inflammatory biomarkers in metastatic colorectal cancer: prognostic and predictive role beyond the first line setting. *Oncotarget*. 2017; 8(56): 96048 – 61.
  39. National Coalition for Cancer Survivorship. Our Mission [sede Web]. [canceradvocacy.org](http://www.canceradvocacy.org); 2016. Disponible en: <http://www.canceradvocacy.org/about/>
  40. Khan A, Akritidis G, Pring T, Alagarathnam S, Roberts G, Raymond R, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Marker of Lymph Node Status in Patients with Rectal Cancer. *Oncology*. 2016; 91(2): 69-77
  41. De La Cruz Vargas JA, Correa López LE, Altrista Vda de Bambaren M del S. Sánchez Carlessi HH y asesores participantes. Promoviendo la investigación en los estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades; experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educación Médica*. 2019. SCOPUS. DOI 10.1016/j.edumed.2018.06.003

## ANEXOS:

### ANEXO I

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA

Autor: Dr. Moises David Uribe Jimenez  
Tutor: Dra. María Lourdes Ramírez Ramírez.

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE \_\_\_\_\_  
EDAD \_\_\_\_\_ AFILIACIÓN \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES.  
DM \_\_\_\_\_ HAS \_\_\_\_\_ CARDIOPATIA \_\_\_\_\_ ANT DE CANCER \_\_\_\_\_  
OTROS \_\_\_\_\_

SINTOMATOLOGIA  
RECTORRAGIA \_\_\_\_\_ DOLOR \_\_\_\_\_ OCLUSION \_\_\_\_\_  
MUCORREA \_\_\_\_\_ PUJO Y TENESMO \_\_\_\_\_

ESTUDIOS.  
LABORATORIOS.  
HB \_\_\_\_\_ LEUCOS \_\_\_\_\_ NEUTROS \_\_\_\_\_ LINFOS \_\_\_\_\_ PLAQ \_\_\_\_\_

FIBRINOGENO \_\_\_\_\_ ALB \_\_\_\_\_ ACE \_\_\_\_\_

GABINETE  
COLONOSCOPIA \_\_\_\_\_ % DE OBST \_\_\_\_\_ DISTANCIA DEL MA \_\_\_\_\_  
TAMAÑO DEL TUMOR \_\_\_\_\_

DX HISTOLOGICO \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO.  
RT \_\_\_\_\_  
QT \_\_\_\_\_  
SEMANAS POSTRT \_\_\_\_\_

CIRUGÍA.  
FECHA \_\_\_\_\_  
CIRUGIA \_\_\_\_\_  
TIEMPO QX \_\_\_\_\_ SANGRADO \_\_\_\_\_ COMPL \_\_\_\_\_  
TRANSOPERATORIAS \_\_\_\_\_  
TRANSFUSIÓN \_\_\_\_\_ EIH \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES POP TARDIAS.  
1 \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_

RHP.  
yp T \_\_\_\_\_ N \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ # GANGLIOS \_\_\_\_\_ G+ \_\_\_\_\_  
FACTORES ADVERSOS  
1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO ADYUVANTE.  
ESQUEMA \_\_\_\_\_  
CÍCLOS \_\_\_\_\_

PLE \_\_\_\_\_

RECURRENCIA  
LOCAL \_\_\_\_\_  
REGIONAL \_\_\_\_\_  
SISTEMICA \_\_\_\_\_  
AMBAS \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO.  
RT \_\_\_\_\_  
QT \_\_\_\_\_  
CIRUGIA \_\_\_\_\_

2DA. RECURRENCIA \_\_\_\_\_  
TRATAMIENTO \_\_\_\_\_

ESTADO ACTUAL \_\_\_\_\_  
PLE \_\_\_\_\_

## ANEXO II

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<i>Actividad</i>	<i>Noviembre 2021</i>	<i>Diciembre 2021</i>	<i>Enero 2022</i>	<i>Febrero 2022</i>
<i>Enmienda del protocolo</i>	xxxxx			
<i>Recolección de datos</i>		xxxxx		
<i>Captura de datos</i>			xxxxx	
<i>Análisis y reporte de datos</i>				xxxxx

ANEXO III  
CLASIFICACIÓN TNM DE LA AJCC (18)

**ESTADIFICACIÓN:**

CATEGORIA T	CRITERIO
TX	El tumor no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma INSITU, carcinoma intramucoso, (afección de la lamina propia sin extensión a través de la muscular de la mucosa)
T1	Tumor invade la submucosa ( a través de la muscular de la mucosa pero no a la muscular propia)
T2	Tumor invade la muscular propia.

T3	Tumor invade a través de la muscular propia los tejidos pericolicos.
T4	Tumor invade peritoneo visceral o invade al organo o estructura adyacente.
T4a	Tumor invade a través del peritoneo visceral , perforación y areas de inflamacion en la superficie del peritoneo visceral.
T4b	Tumor invade directamente estructuras adyacentes.
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N1	1 a 3 ganglios positivos (tumor en ganglio > 0.2 mm. O cualquier deposito tumora.-
N1a	1 ganglio.
N1b	2-3 ganglios.
N1c	No ganglios positivos, pero depositos tuuales en subserosa, mesenterio , tejidos pericolicos , perirrectales, mesorectales no peritonizados.
N2	4 o más ganglios
N2a	4-6 ganglios.
N2b	> 7 ganglios.
M0	Sin evidencia de metastasis.
M1	Metastasis en 1 o mas sitios u organos distantes ó metastasis peritoneal.
M1a	Metastasis en 1 sitio u organo sin metastasis peritoneales
M1b	Metastasis en 2 o más sitios u organos sin metastasis peritoneales
M1c	Metastasis peritoneales sola o con otro organo.

ESTADIO	T	N	M
0	TIS	N0	M0
I	T1-T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4A	N0	M0
IIC	T4B	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N1C	M0
IIIA	T1	N2A	M0
IIIB	T3-T4A	N1 / N1C	M0
IIIB	T2-T3	N2A	M0
IIIB	T1-T2	N2B	M0
IIIC	T4A	N2A	M0
IIIC	T3-T4A	N2B	M0
IIIC	T4B	N1-N2	M0
IVA	CUALQUEIR T	CUALQUEIR N	M1A

IVB	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1B
IVC	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1C

**Solicitud de enmienda.**

**Protocolo: El índice Neutrófilos/linfocitos como valor pronóstico en pacientes de Cáncer de Recto tercio medio e inferior Localmente avanzado.**

**Folio: F-2015-3602-6**  
**Registro: R-2015-3602-11**

**Modificaciones.**

1. *Se agrega residente para continuar el estudio y ampliar fechas para obtener mayor cantidad de pacientes.*  
*Residente: Dr. Moisés David Uribe Jiménez*

2. **Fechas.**  
*El protocolo contemplaba las fechas de 2005 a 2011*  
*Fechas actuales contempladas de enero del 2012 a diciembre 2017*

**2. Cronograma de actividades.**

Actividad	Noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero 2022	Febrero 2022
Enmienda del protocolo	XXXXX			
Recolección de datos		XXXXX		
Captura de datos			XXXXX	
Análisis y reporte de datos				XXXXX

**DRA MARÍA DE LOURDES RAMÍREZ RAMÍREZ MAT 11189436**



ANEXO V

20/12/21 19:38

Carta Dictamen



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Modificación Autorizada**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **20/12/2021**

**MTRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **El Índice Neutrofilos/Linfocitos Como Valor Pronóstico En Pacientes Con Cáncer De Recto Medio e Inferior Localmente Avanzado** y con número de registro institucional: **R-2015-3602-11** y que consiste en:

Cambio de alumnos

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA.**

ATENTAMENTE

**DR.(A). RAFAEL MEDRANO GUZMAN**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No.3602

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL