



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DEPARTAMENTO DE UROLOGÍA**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE 'ZAHOREC' Y FACTORES DE MAL
PRONOSTICO EN EL PACIENTE CON CÁNCER RENAL**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

UROLOGÍA

PRESENTA

DR. CHRISTOPHER DÁVALOS CARBAJAL

ASESOR DE TESIS:

DR. JULIO CÉSAR OCÁDIZ MÁRQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2022.



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.

HISTORIAL DE INFORMES DE SEGUIMIENTO TECNICO

Evaluación No. 2 del comité de ÉTICA		
Dictamen del comité:		
Aprobado		
Observaciones: APROBADO		
Fecha de reunión		
2022-07-19		
Fecha Envío	Fecha Dictamen	Acta de Dictamen
2022-07-04	2022-07-20	Descargar dictamen
Nombre	Evaluación	Revisión No.
Revisor 1	Ver revisión	2
Revisor 2	Ver revisión	2

Recomendaciones y Comentarios ANÓNIMOS para el autor

PROTOCOLO APROBADO PARA SU REALIZACION

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

**DR. MIGUEL GONZALEZ DOMINGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN EN
UROLOGÍA**

**DR. DR. JULIO CÉSAR OCÁDIZ MÁRQUEZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UROLOGÍA**

**DR. CHRISTOPHER DÁVALOS CARBAJAL
ALUMNO
CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA**

TITULO

“ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE ‘ZAHOREC’ Y FACTORES DE MAL PRONOSTICO EN EL PACIENTE CON CÁNCER RENAL”

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES POR SER MI MÁXIMA INSPIRACIÓN Y APOYO PARA
CUMPLIR TODAS Y CADA UNA DE MIS METAS

A MIS MAESTROS POR SER UN EJEMPLO PARA MI, SU PACIENCIA Y SUS
ENSEÑANZAS

ÍNDICE

RESUMEN	7
ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS	24
METODOLOGÍA.....	33
CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
RESULTADOS.....	38
CONCLUSIONES	41
CRONOGRAMA.....	42
REFERENCIAS.....	43
ANEXOS	48
TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	48

2. RESUMEN

Título: “ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE ‘ZAHOREC’ Y FACTORES DE MAL PRONOSTICO EN EL PACIENTE CON CÁNCER RENAL”

Antecedentes: El cáncer renal representa el 3% de todos los tumores malignos, hasta el 30% de los pacientes presenta un estadio avanzado en el momento del diagnóstico. A pesar de los grandes avances en el estudio del cáncer renal aún no existe en la actualidad algún biomarcador pronóstico de fácil acceso y bajo costo.

Objetivo: Determinar si el índice de Zahorec se asocia al estadio clínico en el paciente con cáncer renal.

Material y Métodos: El presente es un estudio de cohorte, retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico, en el Hospital General del CMN “La Raza” del I.M.S.S, donde se incluyeron 80 pacientes operados de nefrectomía radical por cáncer de riñón en un periodo de evaluación del 1º de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2021, mediante una revisión detallada de todos y cada uno de los expedientes clínicos se evaluara la prevalencia del cáncer renal en nuestra Unidad, así como la identificación de las variedades histológicas más frecuentes y finalmente, se expondrá la utilidad del Índice Neutrófilo/Linfocito (Índice de Zahorec), y su asociación con el estadio clínico en pacientes con cáncer renal. Igualmente se expondrá como objetivo secundario la asociación del índice de Zahorec con el estado funcional, el grado histológico de Fuhrman, la edad, el género entre otras variables.

Mediante estadística analítica se realizará un análisis de correlación entre el índice de Zahorec de cada uno de los pacientes y su estadio clínico con un coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman conforme a la distribución de las variables. Con estadística descriptiva se determinará las frecuencias y proporciones, mediante una X^2 para las variables categóricas, se utilizara una T de Student para las variables cuantitativas de distribución normal y una U de Mann-Whitney para las variables de distribución libre y una $p \leq 0.05$ para la significancia estadística.

Análisis Estadístico: Analítico.

Recursos e Infraestructura: Los recursos materiales utilizados son las instalaciones de los Servicios de Urología, Radiología e Imagen y Anatomía Patológica, el Archivo Clínico y las bases de datos de las diferentes áreas involucrados en el presente Estudio, a desarrollar en el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.

Investigadores: Dr. Julio César Ocádiz Márquez Médico No Familiar, especialista en Urología adscrito al Servicio de Urología del Hospital General del Centro Médico

Nacional “La Raza” del IMSS. Dr. Christopher Davalos Carbajal Médico Residente de 4º año de la Subespecialidad de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.

Experiencia del grupo: El investigador principal cuenta con experiencia de 26 años en la atención de padecimientos urológicos, interpretación y análisis de estudios de imagen y de correlación clínica de patología de vías urinarias, asimismo cuenta con 19 años como profesor de clase de Urología de pregrado en la Universidad FES de Iztacala y 10 años como profesor ayudante y asesor de tesis del servicio de Urología del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

Aspectos éticos: Basado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, esta investigación es considerada “sin riesgo”. Se solicitará la evaluación de los comités locales de ética e investigación para exentar la carta de consentimiento informado y su aprobación, posibles riesgo-beneficio. aunque no sean directos para los pacientes de este estudio. Se mantendrá siempre la confidencialidad y privacidad de los datos de los pacientes.

Tiempo para desarrollarse: De febrero 2021 a marzo 2022.

Factibilidad: Los recursos Humanos, Financieros e Infraestructura del **Hospital General CMN “La Raza”**, permitirán cumplir sin contratiempos con el objetivo del proyecto de Investigación.

3. MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER RENAL.

El cáncer renal representa del 2-3% de todos los cánceres, con mayor incidencia en países occidentales, en las dos últimas décadas la incidencia del cáncer de células renales aumentó aproximadamente un 2% en todo el mundo (1).

La incidencia varía a nivel mundial con las tasas más altas en países desarrollados, como América del norte y Europa y las más bajas en Asia y África (2).

En México, el cáncer renal es la decimocuarta causa de muerte. Cada año se diagnostican cerca de 19,000 casos (38). Por género, la tasa hombre-mujer es de 1.5-2.5: 1 y causa 1,172 decesos, lo que representa un 2.13% de todos los cánceres (incidencia 1.18). Con respecto a la distribución del cáncer renal por género, en el año 2012 en mujeres fue la decimocuarta causa de cáncer y provocó 811 decesos (tasa 1.4), en hombres fue la octava causa de muerte por cáncer, representada por 1,304 decesos (tasa 2.5).

Las estadísticas globales muestran una incidencia de 4.8 casos nuevos por 100,000 habitantes, ocupando el décimo segundo lugar en incidencia en el mundo. Hay un predominio masculino de 1.5:1, con un pico de incidencia entre los 60 y 70 años, cabe resaltar que hasta 30-40% de cáncer renal se presenta en estadio avanzado (III – IV).

Los factores etiológicos relacionados incluyen tabaquismo, obesidad y la hipertensión (3).

Clasificación Histológica del Carcinoma de Células Renales.

Los carcinomas de células renales comprenden un amplio espectro de entidades histopatológicas descritas en el 2016 (**Clasificación de la Organización Mundial de la Salud, OMS**) (4).

Hay tres tipos principales de **CCR (carcinoma de células renales)**:

- 1.- De células claras (**ccCCR**)
- 2.- papilares (**pCCR - tipo I y II**)
- 3.- cromóforo (**chCCR**)

La clasificación de tipo **CCR** ha sido confirmada por análisis citogenéticos y genéticos.

El diagnóstico histológico incluye, además de reconocer el tipo de **CCR**; evaluación de grado nuclear, características sarcomatoides, invasión vascular, necrosis tumoral e invasión del sistema colector e infiltración de grasa perirrenal, pT o incluso ganglionar pN (4).

Clasificación de TNM.

El sistema de clasificación (**TNM**) se recomienda para uso clínico y científico. En 2012 se publicó un suplemento y el valor pronóstico se confirmó en estudios de una y varias instituciones (4). Los parámetros para evaluar son **Tamaño del tumor, invasión venosa, invasión capsular renal, afectación suprarrenal, nódulos linfáticos y metástasis a distancia** que se incluyen en el **TNM**.

Tabla 1 Sistema TNM

T: TUMOR PRIMARIO	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
T1	Tumor menor o igual a 7 cm, limitado al riñón.
T1a	Tumor menor o igual a 4 cm.
T1b	Tumor mayor de 4 cm, pero menor o igual a 7 cm.
T2	Tumor mayor de 7 cm, limitado a riñón.
T2a	Tumor mayor de 7 cm, pero menor o igual a 10 cm.
T2b	Tumor mayor de 10 cm limitado al riñón.
T3	Tumor se extiende dentro de las venas o tejido perinéfrico, pero no en la glándula suprarrenal ipsilateral o sobrepasando la fascia de <i>Gerota</i> .
T3a	El tumor se extiende hacia la vena renal o sus ramas segmentarias o invade la grasa perirrenal pero no más allá de la fascia de <i>Gerota</i> .
T3b	El tumor invade la vena cava por debajo del diafragma.
T3c	El tumor invade la vena cava por arriba del diafragma o invade la pared de la vena cava.
T4	El tumor invade más allá de la fascia de <i>Gerota</i> , incluyendo la glándula suprarrenal ipsilateral.

N: NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos.
NO	Sin evidencia de involucro de ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
M: METÁSTASIS	
M0	Sin evidencia de metástasis
M1	Metástasis a distancia.
GRUPOS PRONÓSTICOS:	
ESTADIO I	T1 NO MO
ESTADIO II	T2 NO MO
ESTADIO III	T1-T2 N1 MO O T3 NX NO MO
ESTADIO IV	T4 CUALQUIER N, MO O CUALQUIER T, CUALQUIER N, M1

Tomografía computarizada en el cáncer renal.

La Tomografía Axial Computarizada (**TAC**), se utiliza para caracterizar las masas renales, las imágenes deben realizarse antes y después de la administración del medio de contraste. En la tomografía computarizada el realce en masas renales se determina comparando unidades **Hounsfield (UH)** antes y después de la administración del contraste, un cambio de 15 o más **UH** demuestra un alto valor predictivo positivo para cáncer renal. También informa sobre la función y morfología del riñón, extensión del tumor primario, afectación venosa, afectación ganglionar, afectación de glándulas suprarrenales y metástasis a distancia (5).

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos pueden ser clasificados en anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares.

Factores anatómicos.

Los factores anatómicos incluyen el tamaño del tumor, la invasión venosa, la invasión capsular renal, la afectación suprarrenal, involucramiento ganglionar y la metástasis a distancia que son incluidos en el sistema de clasificación **TNM** (6).

Factores Histológicos.

Los factores histológicos incluyen grado tumoral, subtipo de carcinoma de células renales, características sarcomatoides, invasión microvascular, necrosis e invasión del sistema colector (7). Aunque afectado por discrepancias intra e interobservador, el grado nuclear de **Fuhrman** es un factor pronóstico independiente (8).

Cuadro 2. Características principales de los tres tipos principales de carcinomas renales.

TIPO	PORCENTAJE	ENFERMEDAD AVANZADA EN EL	
		DIAGNÓSTICO (T3, T4, N+, M+)	GRADO FUHRMAN 3-4
CÉLULAS CLARAS	80-90%	28%	28.5%
PAPILAR	6-15%	17.6%	28.8%
CROMÓFOBO	2-5%	16.9 %	32.7%

En todos los tipos de cáncer renal, el pronóstico empeora con el estadio y el grado histopatológico. La supervivencia general (**SG**) para todos los tipos de cáncer renal es del 49%, que ha mejorado desde 2006 probablemente debido a un aumento en los cáncer renal detectados incidentalmente y la introducción de inhibidores de la tirosina quinasa (9). Los cambios sarcomatoides se pueden encontrar en todos los tipos de cáncer renal y son equivalentes a tumores de alto grado y muy agresivos.

Factores clínicos.

Los factores clínicos incluyen estado funcional, síntomas locales, caquexia, anemia, recuento de plaquetas, relación linfocitos neutrófilos, proteína C reactiva (PCR) y albúmina (10).

Factores Moleculares.

Numerosos marcadores moleculares como anhidrasa carbónica IX (**CaIX**), **VEGF**, factor inducible por hipoxia (**HIF**), proliferación (**Ki67**), p53, p21, homólogo de fosfatasa y tensina (**PTEN**), ciclo celular, E-cadherina, osteopontina, adhesión celular (**CD44**) y otros marcadores proliferativos y del ciclo celular están siendo investigados (11) , sin embargo ninguno de estos marcadores ha mejorado la precisión predictiva del pronóstico y ninguno de ellos ha sido validado; su uso en la práctica clínica no es recomendada.

RELACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN Y CÁNCER

La inflamación desempeña un papel protagonista en la fisiopatología del cáncer. La determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica es un método barato y sencillo, de disponibilidad generalizada que evalúa la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos, el índice neutrófilo/linfocito (**INL**) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias también conocido como “**Índice de Zahorec**” (13). En condiciones fisiológicas, el factor de estrés de neutrófilos/linfocitos es inferior a 5 como normal. Los valores de neutrófilos son inferiores 75 % y los recuentos relativos de los linfocitos son superiores a 15 %, por lo tanto, la relación de neutrófilo a linfocitos es $75:15=5$.

Linfocitopenia y neutrofilia: una respuesta fisiológica del sistema inmunológico innato a la inflamación sistémica, las lesiones y el estrés.

La linfocitopenia es una disminución significativa en el recuento de linfocitos circulantes después de un traumatismo severo, cirugía mayor, sepsis grave o la inflamación sistémica, ha sido descrita por muchos autores, se ha detectado una marcada linfopenia después de un trauma y se describió como inmunosupresión celular que puede conducir al desarrollo del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) (14-15).

La depresión de la inmunidad celular innata se caracterizó por la disminución persistente de los linfocitos auxiliares T-4 (CD4) y elevación de linfocitos supresores T-8 (CD8). La proporción de células de linfocitos T-4 / T-8 menor de 1 es un buen

predicador de inmunosupresión y alto riesgo de desarrollo de SRIS y lesión a múltiples órganos (16).

Los cambios típicos en el recuento diferencial de glóbulos blancos durante la respuesta inflamatoria fueron observados por *Jilma et al.* 1999. Los linfocitos circulantes disminuyeron en un 85% después de 46 horas, los monocitos disminuyeron en un 96% después de 90 minutos y los neutrófilos aumentaron en un 300% (17).

Los mecanismos responsables de la linfopenia implican la marginación y la redistribución de linfocitos dentro del sistema linfático y una apoptosis marcada y acelerada (18).

La neutrofilia, el fenómeno opuesto durante la inflamación sistémica, es causado por la demarginación de los neutrófilos, la apoptosis retardada de los neutrófilos y la estimulación de las células madre por factores de crecimiento (G-CSF) (18).

Cascada de la inflamación.

La actuación de los factores de transcripción hace que se liberen citocinas proinflamatorias que actuarán sobre otras células sanguíneas (linfocitos T y B, células 'natural killer' [NK] y en un fenómeno de autorregulación sobre el propio monocito/macrófago), sobre médula ósea y sobre órganos diana (sistema nervioso central, hígado, glándulas suprarrenales, sistema adiposo, músculos estriados y probablemente sobre el sistema nervioso periférico entre otros). El episodio final tiene lugar en el territorio de la microcirculación donde las células endoteliales son a su vez estimuladas por la unión LPS-LBP-CD14 y se expresan moléculas de adhesión (ICAM, ELAM) que atraen a los polimorfonucleares que inician el

rodamiento para posteriormente fijarse a la pared e iniciar la diapédesis hacia el foco infeccioso, mientras que por otro lado se produce una mayor cantidad de óxido nítrico (NO) no sólo de forma constitutiva sino fundamentalmente a partir de la NO-sintetasa inducible de los monocitos y otras células y alteraciones en la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación y de la fibrinólisis (antitrombina III [AT-III], factor tisular, trombomodulina, proteína C, que conducen al atrapamiento de plaquetas y bloqueo de capilares, junto a la liberación de sustratos lipídicos como son la sobreproducción de prostaglandinas, especialmente de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4, además de producción del "Platelet Activating Factor" (PAF). Este mecanismo inflamatorio desencadena los efectos clínicos conocidos de fiebre, escalofríos, trastornos de la conciencia entre otros, y el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) (20).

Respuesta inflamatoria.

Constituye un mecanismo complejo y fundamental para el mantenimiento de la vida donde participan numerosas subcascadas y se implican diversos sistemas cuyos protagonistas más conocidos son fundamentalmente el TNF- α , IL-1, IL-6, interferón- γ (IFN- γ), IL-18, además de las quimiocinas IL-8 y la familia "Monocyte Chemotactic Protein" (MCP) que atraen a los polimorfonucleares y activan a los macrófagos. El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) como es universalmente reconocido en la extensa bibliografía al respecto, fue la primera citocina implicada en la patogénesis de la sepsis. Los niveles séricos de TNF se encuentran elevados en pacientes con sepsis, aunque dicha elevación depende tanto de la gravedad como del tipo de proceso séptico (21).

Respuesta antiinflamatoria.

Frente a la cascada proinflamatoria, se produce un efecto de contrarregulación para modular dicha cascada que se basa en la producción de antagonistas de los receptores solubles para el TNF e IL-1, en receptores-señuelo de la IL-1, en inactivadores del complemento y en producción de citocinas claramente antiinflamatorias cuyo paradigma es la IL-10, el TGF- β o la IL-4. Esta respuesta antiinflamatoria vendrá mediada por la supremacía que se establezca en la diferenciación de los linfocitos Th0 en Th1 (proinflamatorios) o Th2 (antiinflamatorios) Aunque tanto la IL-10 como el TGF- β actuarían como factores que resuelven una situación de sepsis, esta actuación puede desembocar en un estado de relativa inmunoparesia, que puede predisponer a los pacientes a infecciones nosocomiales (21).

ÍNDICE NEUTRÓFILO / LINFOCITO.

El vínculo entre el cáncer y la inflamación fue propuesto por primera vez por **Virchow** en 1863 cuando observó la presencia de leucocitos en los tejidos neoplásicos (28).

Cada vez hay más pruebas de que una interacción compleja entre las características locales del tumor y la respuesta inflamatoria sistémica del huésped determina la progresión de la enfermedad en el cáncer (29).

Las primeras referencias al **Índice Neutrófilo/Linfocito** se encuentran relacionadas con infecciones severas y cambios en la función adrenocortical en animales en

situación de estrés (22). En años posteriores, el grupo de **Ventafrida** menciona el **Índice leucocito/linfocito** como predictor de supervivencia en pacientes con caquexia cancerígena (23).

ÍNDICE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.

En pacientes oncológicos, la inflamación ha cobrado un gran interés tanto desde el punto de vista fisiopatológico, como pronóstico (24-25).

Los neutrófilos inhiben la función supresora de las células CD8. Es por lo que un aumento de neutrófilos estaría asociado a una peor respuesta frente a las células neoplásicas. Por el contrario, la presencia de linfocitos en algunos cánceres ha sido asociada a una mejor respuesta al tratamiento (26).

Específicamente el INL ha sido descrito como marcador pronóstico en distintos tipos de cánceres como el de mama, colon, riñones, urotelio y páncreas (27).

El valor de la respuesta inflamatoria sistémica se ha examinado más ampliamente en el cáncer renal. En particular, se ha observado que un nivel elevado de PCR en respuesta a la inflamación sistémica es un factor etiológico importante en el deterioro nutricional y funcional del paciente con cáncer avanzado (30). Se ha demostrado que el Índice Neutrófilo/Linfocito está asociado con la progresión y metástasis de cáncer gástrico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, colangiocarcinoma intrahepático, carcinoma hepatocelular, cáncer de páncreas, CCR y cáncer de nasofaringe (30-37).

RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO /LINFOCITO Y CÁNCER RENAL.

Existe evidencia de que los índices de neutrófilos/linfocitos se asocian a un peor pronóstico oncológico en distintas enfermedades neoplásicas.

Varios estudios han analizado el vínculo entre el pronóstico oncológico y los cocientes de distintos componentes de la sangre, como el índice de neutrófilos/linfocitos (39-40).

Cruz y colaboradores se refirieron a esta asociación y destacaron que estos cocientes serológicos son el reflejo sistémico de lo que ocurre en el microambiente tumoral. Otros autores han demostrado que los neutrófilos asociados a tumores (tumor-associated neutrophils, TAN) producen factores de crecimiento que promueven el crecimiento del tumor e inhiben la respuesta antitumoral mediada por linfocitos T (41).

Por otra parte, existe evidencia de que un tumor localmente agresivo tiene mayores chances de recidivar o producir metástasis. Volpe y Patard concluyen que el pTNM y el grado de Fuhrman son los factores pronósticos más importantes en los pacientes con CCR, Distintos autores han demostrado que un mayor grado de Fuhrman/ISUP y un estadio patológico más avanzado se asocian a una mayor mortalidad cáncer-específica (42).

En un estudio realizado en 2018 en Buenos Aires argentina se observó que un aumento de la relación del índice neutrófilo / linfocito se asoció a un mayor grado ISUP y estadio patológico avanzado, El incremento de 1 punto en el INL representó un 16% de aumento en el riesgo de progresión de la enfermedad. (43)

Un metaanálisis realizado en Francia en 2017 donde se realizó una revisión de la literatura de la base de datos PubMed donde se evaluó el valor pronóstico del índice linfocito / neutrófilo en paciente con cáncer renal, donde se incluyeron 15 estudios: 7 estudios sobre el cáncer renal metastásico o localmente avanzado, 6 estudios sobre el cáncer renal localizado, 2 artículos que evaluaron la en el cáncer renal, cualquiera que sea el estado de la enfermedad (metastásica o localizada). Se mostro que, para el cáncer renal localizado, una relación linfocito/ neutrófilo menor de 3 fue predictiva de un menor riesgo de recurrencia (Hazard ratio 1/4 1.63 [1.15, 2.29]). El valor pronóstico del índice neutrófilo linfocito fue más fuerte para el cáncer renal metastásico o localmente avanzado. Una relación linfocito/ neutrófilo menor de 3 predijo un aumento de la supervivencia general (HR 1/4 1,55 [1,36, 1,76]), supervivencias libre de progresión (HR 1/4 3,19 [2,23, 4,57]) y una respuesta al tratamiento sistémico (44).

Un estudio de cohorte publicado en 2013 en Europa identifico al aumento del índice neutrófilo/linfocito como un factor de riesgo independiente para la sobrevida global en pacientes con cáncer renal (Hazard ratio:1.59, IC 95%:(IC):1.10–2.31, P=0.014) (45).

Un estudio de cohorte realizado en 2014 en el departamento de urología de la clínica mayo mostro que un índice neutrófilo/linfocito más alto se asoció con un mayor tamaño del tumor, un mayor grado nuclear, necrosis tumoral histológica y diferenciación de sarcomatoide (todos, P<0,001). Un índice neutrófilo/linfocito ≥ 4.0 se asoció significativamente con una peor supervivencia específica del cáncer a 5 años (66% vs. 85%) y una supervivencia general (66% vs. 85%). Finalmente, después de controlar las características clínico-patológicas, El índice

neutrófilo/linfocito se mantuvo asociado de forma independiente con los riesgos de muerte por cáncer renal y mortalidad por todas las causas (HR para el aumento por 1 unidad: 1,02, $P < 0,01$). Esto sugiere que un índice neutrófilo/ linfocito se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad por cáncer específico y por todas las causas entre los pacientes con cáncer de células renales no metastásico (46).

Un estudio realizado en 2010 en Tokio donde se estudió el índice neutrófilo / linfocito como factor pronóstico predictor de recurrencia en pacientes con cáncer renal no metastásico, mostro una correlación significativa en la sobrevida libre de recurrencia, La tasa de supervivencia libre de recurrencia en pacientes con una relación neutrófilo-linfocito inferior a 2,7 fue del 93,7% a los 5 años y 79,8% a los 10 años, significativamente superior al 77,9% y 58,4%, respectivamente, en pacientes con una relación de 2,7 o más ($p 0,0205$) (47).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el mundo uno de los principales tipos de cáncer de origen urológico es el cáncer renal, representando la décimo segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, su incidencia en las últimas décadas ha incrementado 2 a 4 %.Hasta el 30-40% se presentan en estadio avanzado (III – IV); a pesar de contar con múltiples herramientas pronósticas para evaluar a este tipo de pacientes aún no existe un biomarcador pronóstico que sea de bajo costo, accesible, reproducible y con una buena correlación oncológica.

En nuestro país son escasos los Centros Hospitalarios que cuenten con biomarcadores para pacientes con cáncer renal y solo son usados en protocolos de investigación por su difícil acceso y alto costo.

Por lo anteriormente expuesto y al ser el Servicio de Urología de nuestra Unidad un Centro de Referencia para este tipo de pacientes surgen la siguiente interrogante con fines de investigación que habrán de dar respuesta al problema planteado:

¿Existe una asociación entre el Índice de ZAHOREC y el estadio clínico en el paciente con cáncer renal?

5. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el cáncer renal representa el 3% de todos los tumores malignos, su mortalidad tiene una relación directa con el diagnóstico y tratamiento oportuno, hasta el 30% de paciente se presentan en un estadio avanzado en el momento del diagnóstico.

En la actualidad existen diversos métodos y escalas para evaluar el pronóstico de los pacientes, sin embargo, los biomarcadores son de difícil acceso, costosos y solo se han mantenido en el margen de protocolos de estudio, por lo que es primordial estudiar nuevos marcadores los cuales sean accesibles, reproducibles y de bajo costo.

El estudio de nuevos marcadores accesibles como el **Índice Neutrofilo / Linfocito (Índice de Zahorec)** podría ser un adecuado método para correlacionar el estadio clínico, lo cual es necesario para evaluar nuevas alternativas que sean fáciles, rápidas y de bajo costo.

6. OBJETIVO GENERAL

Asociación entre el Índice de ZAHOREC con el estadio clínico en paciente con cáncer renal.

6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlación entre el **índice de ZAHOREC** y el estadio clínico en el paciente con cáncer renal.
- Correlación entre el **índice de ZAHOREC** y grado nuclear Fuhrman en el paciente con cáncer renal.
- Correlación entre el **índice de ZAHOREC** y la edad del paciente en el paciente con cáncer renal.
- Correlación entre el **índice ZAHOREC** y estado funcional (ECOG) en el paciente con cáncer renal.

7. HIPÓTESIS

7.1 Hipótesis Alternativa

Existe una asociación con el índice de **ZAHOREC** mayor a 3 y el estadio clínico en el paciente con cáncer renal.

7.2 Hipótesis Nula

No existe asociación con el Índice de **ZAHOREC** mayor a 3 y el estadio clínico en el paciente con cáncer renal.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio de cohorte, retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico, en el Hospital General del CMN “La Raza” del I.M.S.S, donde se incluyeron 80 pacientes operados de nefrectomía radical por cáncer de riñón en un periodo de evaluación del 1º de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2021, mediante una revisión detallada de todos y cada uno de los expedientes clínicos se evaluará la prevalencia del cáncer renal en nuestra Unidad, así como la identificación de las variedades histológicas más frecuentes y finalmente, se expondrá la utilidad del Índice Neutrófilo/Linfocito (Índice de Zahorec) y su asociación con el estadio clínico en pacientes con cáncer renal.

Igualmente se expondrá como objetivo secundario la asociación del índice de Zahorec con el estado funcional, el grado histológico de Fuhrman, la edad, el género entre otras variables.

Mediante estadística analítica se realizará un análisis de correlación entre el índice de Zahorec de cada uno de los pacientes y su estadio clínico con un coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman conforme a la distribución de las variables.

Con estadística descriptiva se determinará las frecuencias y proporciones, mediante una χ^2 para las variables categóricas, se utilizara una T de Student para las variables cuantitativas de distribución normal y una U de Mann-Whitney para las variables de distribución libre y una $p \leq 0.05$ para la significancia estadística.

8.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Cohorte, retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal.

8.2 TIPO DE DISEÑO

De acuerdo con el grado de control de la variable: **Observacional**.

Con relación al objetivo que se busca: **Analítico**.

En función del momento en que se obtendrá la información: **Retrospectivo**.

Relacionado al número de veces que se miden las variables: **Trasversal**.

8.3 LUGAR DE ESTUDIO

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del I.M.S.S., Ubicado en Calzada Vallejo y Av. Paseo de las Jacarandas S/N, Colonia La Raza, CP 02990, Ciudad de México.

8.4 MUESTRA

Expediente de pacientes derechohabientes del IMSS operados de nefrectomía radical, indicada por cáncer renal que se encuentren registrados en el Servicio de Urología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”

8.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

8.5.1 Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes con registro de nefrectomía radical indicada por cáncer renal en el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2021 realizadas en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”.
- Expedientes de pacientes entre 16 hasta 80 años.
- Contar físicamente con laminillas y reporte histopatológico correspondiente emitido por el Servicio de Patología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”.
- Tener expediente clínico físico y electrónico completos.

8.5.2 Criterios de no inclusión:

- Nefrectomías realizadas por otra causa diferente a cáncer renal.
- No contar con reporte histopatológico o reporte con cualquier otro diagnóstico histopatológico diferente de cáncer renal.
- Estados de inmunosupresión por enfermedad o inducida por medicamentos, los cuales pueden alterar los resultados (paciente inmunodeprimidos, pacientes con enfermedades reumatológicas, pacientes con VIH, pacientes los cuales consuman inmunomoduladores o esteroides)

8.5.3 Expedientes de pacientes menores de 16 o mayores de 80 años.

8.5.4 Criterios de eliminación.

- Pacientes que durante su inclusión al estudio se detecte que no cuenten con datos inherentes a la investigación.

8.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

No hay algún estudio previo que haya correlacionado el índice de neutrófilo / linfocito y el estadio clínico en paciente con cáncer renal sin embargo basado en algunas otras correlaciones en la literatura buscamos una correlación del 80%. Por lo cual se realizará un cálculo de muestra con las siguientes características para correlacionar las variables. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral se precisan **23** sujetos en el primer grupo y **19** en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo 1 se espera sea de 1 y el grupo 2 de 0,8. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. Se ha utilizado la aproximación del ARCOSENO.

Se precisan 42 pacientes para encontrar una correlación del 80% dado que contamos con un número mayor de pacientes en el periodo incluido desde 2014 a 2021 se incluirán en su totalidad siendo un total de 80 sujetos.

8.7 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

8.7.1 Variables dependientes.

- Índice neutrófilo / linfocito.

8.7.2 Variables Independientes.

- Estadio clínico.
- Grado histológico nuclear de Fuhrman.
- Edad.
- Genero.
- Estado funcional (ECOG).

8.8 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Edad en años registrada en el expediente clínico y confirmado por el número de seguridad social en el momento del diagnóstico.	Cuantitativa Politémica	Años cumplidos
Género	Condición orgánica biológica, por la cual los seres vivos son masculino o femeninos.	Genero registrado en el expediente clínico y obtenido por el carnet de citas médicas.	Cualitativa Categorica Dicotómica	1.- Hombre 2.- Mujer
Cáncer renal	Características celulares histopatológicas de carcinoma de células renales.	Patología registrada en el sistema HIS de carcinoma de células renales por el Departamento de Anatomía Patológica del CMN "La Raza"	Cualitativa Categorica	1. Carcinoma de células renales. 1.1. Células claras 1.2. Cromóforo 1.3. Papilar
Estado funcional ECOG	Medición de calidad de vida en el paciente oncológico.	Criterios definidos por la <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> y registrado en el expediente clínico.	Cualitativa Categorica	1. ECOG 0. 2. ECOG 1. 3. ECOG 2. 4. ECOG 3. 5. ECOG 4.
índice linfocito / neutrófilo (Índice Zahorec)	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos.	Muestra sanguínea en el momento de la valoración, con valores absolutos de neutrófilos y linfocitos registrados en el expediente electrónico.	Cuantitativa Dicotómica	1. Igual o mayor a 3. 2. Menor de 3.

Grado nuclear Fuhrman	Características celulares del grado de diferenciación nuclear histopatológica.	Criterios definidos por la <i>International Society of Urological Pathology</i> (ISUP) registrados en la base de datos HIS.	Cualitativo Politómico	1.Fuhrman 1 2.Fuhrman 2 3.Fuhrman 3 4.Fuhrman 4
Estadio clínico	Clasificación del cáncer renal dependiendo del tamaño del tumor, invasión venosa, La invasión capsular renal, la afectación suprarrenal, nódulos linfáticos y metástasis a distancia.	Criterios definidos por la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC) Registro en el expediente electrónico.	Cualitativa Politómica	1.EC I 2.EC II 3.EC III 4.EC IV
Estadio clínico no avanzado	Clasificación del cáncer renal dependiendo del tamaño del tumor, invasión venosa, La invasión capsular renal, la afectación suprarrenal, nódulos linfáticos y metástasis a distancia. (tumor localizado en riñón sin sobrepasar la capsula renal)	Criterios definidos por la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC) Registro en el expediente electrónico.	Cualitativa Dicotómica	1. EC I 2. EC II
Estadio clínico avanzado	Clasificación del cáncer renal dependiendo del tamaño del tumor, invasión venosa, La invasión capsular renal, la afectación	Criterios definidos por la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC) Registro en el expediente electrónico.	Cualitativa Dicotómica	1. EC III 2. EC IV

	suprarrenal, nódulos linfáticos y metástasis a distancia. (tumor invade más allá de la capsula renal, hay ganglios positivos o actividad tumoral a distancia)			
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

8.9 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se presentará el protocolo de tesis al **Comité Local de Investigación del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social**. Una vez obtenida la autorización se recabarán los nombres y número de seguridad social en el archivo electrónico, de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal operados de nefrectomía radical. Se llevará a cabo también la selección de los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y no inclusión.

Se obtendrán las laminillas de las piezas estudiadas, así como los reportes histopatológicos correspondientes de todos y cada uno de los casos incluidos en el Estudio, con apoyo del Departamento de Patología del CMN “La Raza”.

Recabando de la misma manera, los resultados de los estudios bioquímicos del archivo electrónico, así como los estudios tomográficos contrastados del sistema de imágenes del Hospital.

Finalmente, se hará la solicitud al Archivo Clínico del expediente físico y con ello, la obtención de las diferentes variables del estudio en la hoja de recolección de datos, diseñada para tal efecto.

Posteriormente, con la recolección de la información, se procederá a transcribir los datos de los pacientes en una hoja prediseñada de “**Excel**”; por último, se exportará al **programa estadístico Epi Info 7**, el cual es un Software de uso libre, y no requiere de licencia para su manejo, adicionalmente se empleará el programa **Spss versión 25 para Windows**.

El investigador responsable se obliga a presentar los respectivos Informes de Seguimiento, y una vez que el estudio haya concluido, presentará el **Informe de Seguimiento Técnico final**, así como los **Informes Extraordinarios** que se le requieran sobre el avance del Proyecto de Investigación, hasta la terminación o cancelación del mismo.

8.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El presente es un estudio de cohorte, retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico, en el Hospital General del CMN “La Raza” del I.M.S.S, donde se incluyeron 80 pacientes operados de nefrectomía radical por cáncer de riñón en un periodo de evaluación del 1º de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2021, mediante una revisión detallada de todos y cada uno de los expedientes clínicos se evaluará la prevalencia del cáncer renal en nuestra Unidad, así como la identificación de las variedades histológicas más frecuentes y finalmente, se expondrá la utilidad del Índice Neutrófilo/Linfocito (Índice de Zahorec), y su asociación con el estadio clínico en pacientes con cáncer renal.

Igualmente se expondrá como objetivo secundario la asociación del índice de Zahorec con el estado clínico, el grado histológico de Fuhrman, la edad, el género entre otras variables.

Mediante estadística analítica se realizará un análisis de correlación entre el índice de Zahorec de cada uno de los pacientes y su estadio clínico con un coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman conforme a la distribución de las variables.

Con estadística descriptiva se determinará las frecuencias y proporciones, mediante una X^2 para las variables categóricas, se utilizara una T de Student para las variables cuantitativas de distribución normal y una U de Mann-Whitney para las variables de distribución libre y una $p \leq 0.05$ para la significancia estadística.

9. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

En el presente proyecto de investigación, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el ***Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*** y con la ***Declaración del Helsinki de 1975*** enmendada en 1989 y ***Códigos y Normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la Investigación Clínica*** y lo recomendado por la ***Coordinación Nacional de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social***. Así mismo, el investigador principal se apegará también a las ***Normas y Reglamentos Institucionales*** y a los de la ***Ley General de Salud***.

Se han asumido también el cuidado, la seguridad y el bienestar de los pacientes y se respetarán cabalmente los principios contenidos en la ***Declaración de Helsinki***, la ***Enmienda de Tokio***, el ***Código de Nüremberg***, el ***Informe de Belmont***, y en el ***Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos***.

El investigador no tendrá participación con los procedimientos con los que fueron tratados los pacientes, limitándose solo a la recolección de la información generada y capturada en el expediente clínico; la investigación por sí misma no representa ningún riesgo para el paciente.

La información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada para evitar reconocer los nombres de los pacientes y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del **Reglamento de la Ley General de Salud** en Materia de Investigación para la salud, en el **Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V**. Así como también, los **principios bioéticos** de acuerdo con la **Declaración de Helsinki** con su modificación en **Hong Kong** basados primordialmente en la **beneficencia y la autonomía**.

En el **artículo 13**, señala que deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del **artículo 14**, en el **inciso I**, que apegado a los requerimientos de la **Institución** y del **Comité Local de Investigación**, se ajustará a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

Finalmente y de acuerdo con el **artículo 17** de la misma **Ley General de Salud**, el presente Estudio es considerado como una investigación sin riesgo (Categoría I), ya que en esta solo se manejan documentos con enfoque retrospectivo y no se hará ninguna intervención en los pacientes puesto que los datos se obtendrán del Expediente Clínico documental, Expediente electrónico, base de datos, resultados bioquímicos del Servicio de Laboratorio, así como del Servicio de Radiología y de la base de datos del Departamento de Anatomía Patológica, por lo que no se requiere tampoco **Carta de Consentimiento Informado**.

Conflicto de intereses.

El investigador principal, así como el investigador tesista, aseguran que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

Basado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, esta investigación es considerada "sin riesgo". Se solicitará la evaluación de los comités locales de ética e investigación para exentar la carta de consentimiento informado y su aprobación - posibles riesgo-beneficio. aunque no

sean directos para los pacientes de este estudio. Se mantendrá siempre la confidencialidad y privacidad de los datos de los pacientes.

10. CONTRIBUCIONES Y BENEFICIOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES Y LA SOCIEDAD EN SU CONJUNTO

La gran aportación producto del presente Estudio de Investigación, redundará en beneficio de los profesionales de la salud, específicamente en los Cirujanos Urólogos quienes traten pacientes con cáncer renal quienes contarán con una herramienta clínica de utilidad y accesible para relacionar el pronóstico de pacientes con cáncer renal, así como beneficio de los pacientes para obtener información del pronóstico de su enfermedad.

11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

11.1 Recursos humanos:

- **Dr. Julio César Ocádiz Márquez** Médico No Familiar, especialista en **Urología** adscrito al **Servicio de Urología** del **Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.**
- **Dr. Christopher Dávalos Carbajal** Médico Residente de 4^o año de la Subespecialidad de **Urología** del **Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.**

11.2 Recursos materiales:

- Los recursos materiales utilizados son las instalaciones de los **Servicios de Urología, Radiología e Imagen y Anatomía Patológica, el Archivo Clínico y las bases de datos de las diferentes áreas involucrados en el presente Estudio, a desarrollar en el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.**

- Los elementos necesarios para el vaciamiento de los datos e información son la papelería (hojas, plumas, clips, lápices, etc.), equipo de cómputo, copiadora, sistema electrónico de vigencias de la red informática del **Servicio de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.**
- Para el presente estudio no se utilizaron recursos económicos externos adicionales a los materiales disponibles del **Servicio de Urología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.**
- **Puesto que se reúnen todas las condiciones físicas, estructurales, organizacionales y de recursos, existe factibilidad de realizar el presente trabajo de investigación.**

RESULTADOS

Se analizaron 80 casos a los cuales se les realizo nefrectomía radical indicada por cáncer renal, realizada en el servicio de urología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” centro médico nacional “la raza” en el periodo del 1º de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2021.

Todos los pacientes contaron al momento de la investigación con protocolo de estudio completo el cual incluía laboratorio clínico completo, tomografía abdominal y pélvica contrastada, reporte histopatológico.

Se obtuvo un total de 80 pacientes de los cuales 55 son hombres con un porcentaje de 69% y 25 mujeres con un porcentaje de 31% figura (1).

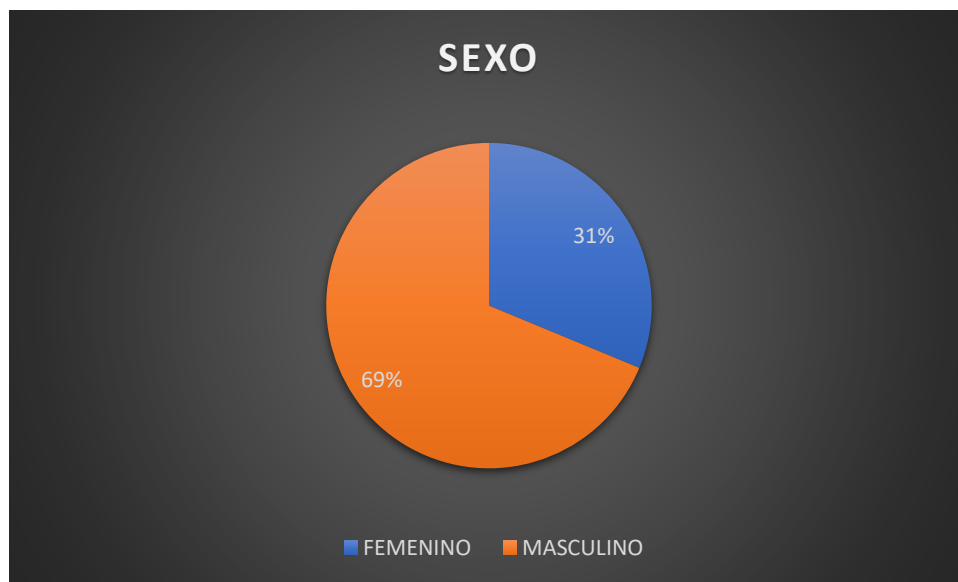


Figura1. Porcentaje de distribución por sexo de los pacientes con cancer renala los que se les realizo nefrectomía radical.

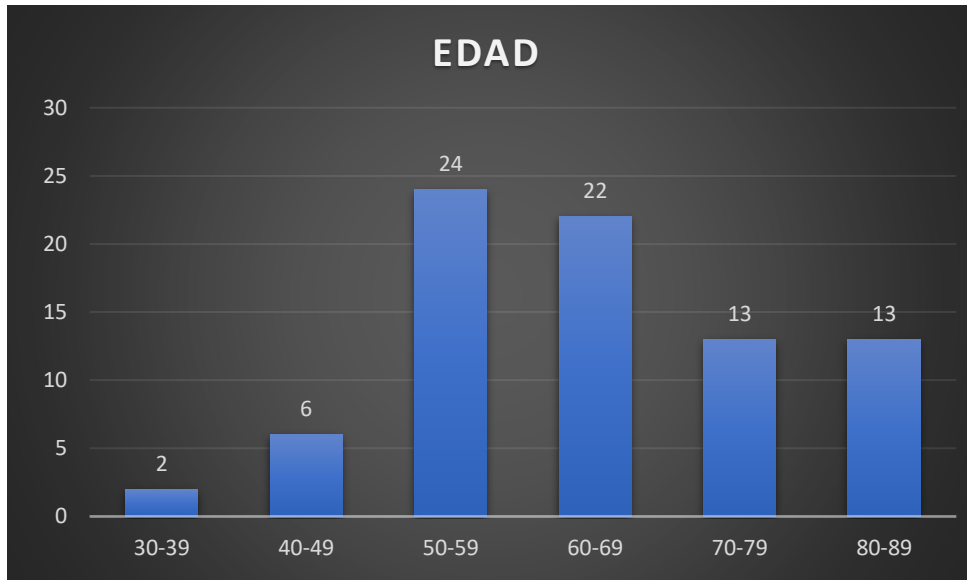


Figura 2. Porcentaje de distribución por grupo etario, teniendo mayor porcentaje en el grupo de 50-59 años

La edad promedio de presentación fue a los 54 años, con un mínimo de 32 años y un máximo de 89 años, el grupo de edad con mayor afectación fue de los 50-59 años los cuales corresponden al 30%. Figura (2).

El índice de ZAHOREC fue menor o igual de 3 en 55 pacientes siendo este el 69% y mayor de 3 en 25 pacientes siendo este el 31%. Figura (3)



Figura 3. Porcentaje de pacientes con índice de ZAHOREC mayor de 3 o igual o menor de 3.

Se evidencio en nuestro estudio que los pacientes que presentaban un estadio no avanzado eran 60 lo cual corresponde a un 75% y un estadio avanzado un total de 20 pacientes lo cual corresponde a un 25%. Figura (4).



Figura 4 Porcentaje de pacientes con un estadio avanzado y no avanzado.

Realizando nuestra asociación del estadio clínico avanzado con un índice de ZAHOREC mayor a 3 con una correlación de Spearman nuestro valor de R resultado de 0.4746, figura (5) .

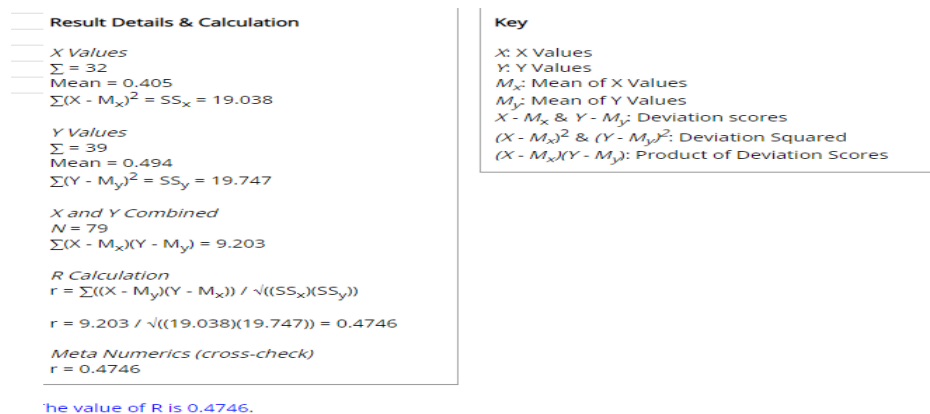


Figura 5 Correlación de SPEARMAN entre el estadio clínico y un índice de ZAHOREC mayor de 3

CONCLUSIÓN

Es necesaria la realización de estudios con mayor peso estadístico en el futuro, nuestro estudio mostro aunque técnicamente una correlación positiva, la relación entre las variables es débil, por lo cual deben de realizarse más estudios con significancia estadístico.

Así pues, podemos concluir lo siguiente.

-El índice neutrófilo linfocito tiene una asociación débil con el estadio clínico avanzado

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Mes / Actividades	AGOSTO 2022	SEPTIEMBRE 2022	OCTUBRE 2022	NOVIEMBRE 2022
Concepto de la idea de la investigación				
Investigación bibliográfica				
Estructura del proyecto de investigación				
Presentación del protocolo al servicio de urología				
Presentación del protocolo al comité de investigación				
Desarrollo de protocolo				
Análisis de resultados				
Escrito Médico				

13. BIBLIOGRAFÍA.

1. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2016. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-factsfigures-2016.html>.
2. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 2013. 49: 1374.
3. Hidayat, K., et al. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*, 2017. 35: 1333.
4. Brierley J.D. et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Brierley J.D., Gospodariwicz M., Wittekind C. (eds). Wiley-Blackwell, 2009.
5. Israel, G.M., et al. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*, 2008. 28:1325.
6. Brierley J.D. et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Brierley J.D., Gospodariwicz M., Wittekind C. (eds). Wiley-Blackwell, 2009. <https://www.uicc.org/resources/tnm>
7. Sun, M., et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*, 2011. 60: 644.
8. Fuhrman, S.A., et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma *Am J Surg Pathol*, 1982. 6: 655.
9. Kato, M., et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol*, 2004. 172: 863
10. Magera, J.S., Jr., et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology*, 2008. 71: 278.
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308103>.
12. Sim, S.H., et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2012. 107: 1131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918393>
13. Sorbellini, M., et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 2005. 173: 48.

14. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts/rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102:5-14
15. Dionigi R., Dominioni L., Benevento A., Giudice G. et al.: Effects of Surgical Trauma of Laparoscopic vs. Open Cholecystectomy. *HepatoGastroenterology*, 41, 1994, s. 471476.
16. O Mahony J.B., Palder S.B., Wood J. et al.: Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J. Trauma*, 24, 1984, s. 869875.
17. Menges T., Engel J., Welters I., Wagner R.M. et al.: Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma. *Crit. Care Med.*, 27, 1999, s. 733740.
18. Jilma B., Blann A., Pernerstorfer T., Stohlawetz P. et al.: Regulation of adhesion molecules during human endotoxaemia. *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.*, 159, 1999, s. 857863.
19. Ayala A., Herndon C., Lehman D. et al.: Differential induction of apoptosis in lymphoid tissue during sepsis: Variation in onset, frequency and nature of the mediators. *Blood*, 87, 1996, s. 42614275.
20. Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ*. 2003;326:262-6.
21. Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ*. 2003;326:262-6.
22. W.B. Gross, H.S. Siegel. Evaluation of the heterophil/lymphocyte ratio as a measure of stress in chickens. *Avian Dis.*, 27 (1983), pp. 972-979
23. Leucocyte-lymphocyte ratio as prognostic indicator of survival in cachectic cancer patients. *Ann Oncol.*, 2 (1991), pp. 196
24. S.S. Faria, P.C. Fernandes Jr., M.J. Silva, V.C. Lima, W. Fontes, R. Freitas-Junior, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience.*, 10 (2016), pp. 702.
25. G.J. Guthrie, K.A. Charles, C.S. Roxburgh, P.G. Horgan, D.C. McMillan, S.J. Clarke. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 88 (2013), pp. 218-230.

26. C. Denkert, S. Loibl, A. Noske, M. Roller, B.M. Muller, M. Komor, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.*, 28 (2010), pp. 105-113
27. S. Mallappa, A. Sinha, S. Gupta, S.J. Chadwick. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis.*, 15 (2013), pp. 323-328.
28. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*2001; 357: 539– 45.
29. Vakilla J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumor growth. *Nat Rev Immunol*2004; 4: 641– 8.}
30. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol*2010; 6: 149– 63.
31. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*2008; 34: 55– 60.
32. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*2007; 73: 215– 20.
33. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*2009; 137: 425– 8.
34. Cho H, Hur HW, Kim SW et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*2009; 58: 15– 23.
35. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ et al. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol*2008; 97: 513– 8.

36. Gomez D, Farid S, Malik HZ et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008; 32: 1757– 62.
37. An X, Ding PR, Li YH et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 2010; 15: 516– 22.
38. J.A. Farías-Munguía, M.A. Jiménez-Ríos, A.E. García-Martínez, *etal.* Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario en la Zona Occidente– Bajío de México *Rev Mex Urol*, 71 (Supl 3) (2011), pp. 11-14.
39. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, Widmann WD. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan; 19 (1): 217-24.
40. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, y cols. Validation of the pre-treatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013 Mar 5; 108 (4): 901-7.
41. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Oct; 12 (10): 584-96.
42. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010 Jun; 28 (3): 319-27.
43. Chrom P, Stec R, Bodnar L, Szczylik C. Incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in place of neutrophil count and platelet count improves prognostic accuracy of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Model. *Cancer Res Treat*. 2018 Jan; 50 (1): 103-10.
44. Boissier R, Campagna J, Branger N, Karsenty G, Lechevallier E. El valor pronóstico de la relación neutrófilos-linfocitos en oncología renal: una revisión. *Urol Oncol*. 2017 Abr; 35(4):135-141.
45. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, y cols. Validation of the pre-treatment neutrophil/lymphocyte ratio as a

prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013 Mar 5; 108 (4): 901-7.

46. Viers BR, Houston Thompson R, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Tollefson MK. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts death among patients with localized clear cell renal carcinoma undergoing nephrectomy. *Urol Oncol*. 2014 Nov; 32 (8): 1277-84.

47. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010 Sep; 184 (3): 873-8.

13. ANEXOS

13.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Género: 1. Masculino 2. Femenino	Edad: Numérico
No. De folio de biopsia: Numérico	
Estado funcional: ECOG 0_____ ECOG 1_____ ECOG 2_____ ECOG 3_____ ECOG 4_____ ECOG 5_____	
Estadio Clínico del tumor: EC 1_____ EC 2_____ EC 3_____ EC 4_____	
Grado Histológico Nuclear Fuhrman: Grado 1, Grado 2, Grado 3, Grado 4.	
Diagnóstico histopatológico: _____	