

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO PREOPERATORIO ELEVADO
COMO FACTOR ASOCIADO A ESTADIO TUMORAL AVANZADO
EN PACIENTES INTERVENIDOS QUIRÚRGICAMENTE POR
CÁNCER GÁSTRICO EN EL HOSPITAL REGIONAL DE
CAJAMARCA, ENERO 1997 A DICIEMBRE DE 2014”**

Presentada por el Bachiller en Medicina Humana:

RODRÍGUEZ MALAVER CARLOS EMERSON

Para optar el Título Profesional de

MÉDICO CIRUJANO

ASESOR:

TITO URQUIAGA MELQUIADES

Médico Cirujano General

Magister en Salud Pública

Cajamarca - Perú - 2015

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación

Lo dedico con mucha satisfacción

A ms padres, esposa e hija,

Esperando reconfortar su alegría y emoción.

AGRADECIMIENTO

A Dios quien me ha permitido concluir con éxito mis estudios profesionales lleno de salud y sabiduría.

A mis padres Manuela y Gaspar por su apoyo incondicional en este largo camino de estudiante universitario.

A mis familiares más cercanos por ser mi soporte día a día.

A mi asesor, Mg. Médico Cirujano Diómedes Tito Urquiaga Melquiades, de manera muy especial, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concreción de este trabajo de investigación.

A la Facultad de Medicina Humana y a toda su plana docente por los conocimientos brindados y las sabias enseñanzas transmitidas a lo largo de estos 7 años de pregrado.

A la Universidad Nacional de Cajamarca por abrirme las puertas de la ciencia y el saber; y por permitirme llegar a ser un profesional de la salud.

Y a todas aquellas personas que de una u otra forma, colaboraron para la realización de esta investigación, hago extensivo mi sincero agradecimiento.

El autor.

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	ii
ÍNDICE	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
INTRODUCCIÓN	vi
I. CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	13
1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	14
II. CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	15
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
2.2. BASES TEÓRICAS	18
2.3. VARIABLES	31
2.4. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	33
2.5. HIPÓTESIS.....	34
III. CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	35
3.1. METODOLOGÍA.....	36
3.2. DISEÑO METODOLÓGICO	36
3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	37
3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	38
3.5. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	39
IV. CAPÍTULO IV: RESULTADOS	40
4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	41
4.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	47
4.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	52
CONCLUSIONES	56
SUGERENCIAS	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
ANEXOS	63

RESUMEN

Introducción: El Cáncer Gástrico, neoplasia maligna del estómago también llamado Cáncer de Estómago, se ha convertido en nuestros tiempos en un problema de salud pública, motivo por el cual se plantea la posibilidad de utilizar el índice neutrófilo linfocito (NLR), como una prueba diagnóstica para detectar un estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico, y así poder realizar un tratamiento oportuno.

Objetivo: determinar si el índice neutrófilo/linfocito preoperatorio elevado es factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico.

Material y métodos: el presente es un estudio analítico, observacional, retrospectivo y de pruebas diagnósticas, donde se incluyeron a 30 historias clínicas de pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca; para analizar las variables se utilizó las pruebas de Chi-cuadrado, T de student y U de Mann-Whitney.

Resultados: 30 pacientes fueron incluidos, la edad estuvo comprendido entre los 30 y 87 años, con una edad promedio de 63.23 años; de estos dieciséis eran varones (53.3%) y catorce fueron mujeres (46.7%). Predomino los estadios avanzados (estadios III y IV) en 86.7%; El índice neutrófilo/linfocito (NLR) de los pacientes estuvo comprendido entre 1.04 y 8.9, siendo la media 3.94; La gastrectomía más practicada fue Gastrectomía subtotal tipo Y Roux (23.3%); relacionando el NLR y el estadio tumoral se obtuvo que existen diferencias significativas (OR: 6, IC: 95%, $p < 0.025$)

Conclusión: el índice neutrófilo/linfocito preoperatorio elevado podría servir como un factor predictivo de estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico.

Palabras clave: cáncer gástrico, índice neutrófilo/linfocito, estadio tumoral avanzado.

ABSTRACT

Background: The gastric cancer, malignant neoplasm of the stomach also called Stomach Cancer, has become nowadays a public health problem, why the possibility of using the lymphocyte neutrophil ratio (NLR) is proposed as a diagnostic test for detecting an advanced tumor stage in patients with gastric cancer, so you can make timely treatment.

Objective: To determine if the neutrophil / lymphocyte ratio is elevated preoperative factor associated with advanced tumor stage in patients with gastric cancer.

Material and methods: this is an analytical, observational, retrospective study of diagnostic tests, which included 30 clinical records of patients who underwent surgery for gastric cancer in the Regional Hospital of Cajamarca. NLR to determine the relationship between neutrophils and lymphocytes was used; to analyze the variables the Chi-square test was used, T student and Mann-Whitney.

Results: 30 patients were included, age was between 30 and 87 years with an average age of 63.23 years; sixteen of these were male (53.3%) and fourteen were women (46.7%). Predominance advanced stages (stages III and IV) in 86.7%; The neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) of the patients was between 1.04 and 8.9, with a mean 3.94; The most practiced gastrectomy was subtotal gastrectomy and Roux type (23.3%); relating the NLR and tumor stage was obtained significant differences (HR: 6, CI: 95%, $p < 0.025$)

Conclusion: elevated neutrophil/lymphocyte ratio preoperative could serve as a predictor of tumor stage in patients with advanced gastric cancer.

Key words: gastric cancer, neutrophil / lymphocyte ratio, advanced tumor stage.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación tuvo como objetivo demostrar que el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado es factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014

En concordancia con el problema de investigación se formuló la hipótesis: “El Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado es factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014”.

El trabajo de investigación, para una mejor comprensión ha sido estructurado en V capítulos:

En el capítulo I, denominado “Problema de investigación”, se presenta detalladamente la problemática relacionada al cáncer gástrico tomando como referencia la realidad mundial, latinoamericana, nacional, regional y local; acto seguido se muestra, el planteamiento del problema, la formulación del problema, la justificación respectiva, y por último se estipula los objetivos de la investigación, tanto general y específicos.

En el capítulo II, llamado “Marco teórico”, se ha considerado los elementos teóricos que permiten sustentar el trabajo con rigor científico: esto se contempla en los antecedentes de investigación y en el marco teórico-conceptual; se presenta también la hipótesis, las variables que definen con claridad y precisión a los supuestos del tipo de investigación a la que pertenece el trabajo de investigación.

El capítulo III, denominado “Marco Metodológico” se presenta la metodología de la investigación expresada en el tipo de estudio que se ha empleado, la población y muestra de

estudio, el método de investigación, las técnicas e instrumentos de recolección de datos y, por último se muestra las técnicas de procesamiento y análisis de datos.

En el capítulo IV, resultados de la investigación, se anota la descripción de datos obtenidos a través de tablas y gráficos; y, la discusión de resultados, que se contempla en función a los objetivos específicos, en coherencia con las bases teórico-científicas y la hipótesis de investigación.

Finalmente, se presenta las conclusiones y sugerencias, a fin de que sean tenidos en cuenta y así se asegure un mejor servicio a los pacientes con cáncer gástrico; así como las referencias bibliográficas y por consiguiente los anexos respectivos, que complementan algunos aspectos relacionados al tema de la presente investigación.

I. CAPÍTULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer gástrico es el quinto cáncer más común en el mundo, después de los cánceres de pulmón, mama, colorrectal y de próstata (incidencia de 6,8%) y la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial (8,8%); más del 70% ocurren en países en desarrollo. Las tasas de incidencia estandarizadas por edad son aproximadamente dos veces mayor en los hombres como en las mujeres, que van desde el 3,3 en África Occidental a 35,4 en Asia Oriental para los hombres, y de 2,6 en el África occidental hasta el 13,8 en Asia Oriental para las mujeres.¹

Las tasas de mortalidad más altas se estima que se encuentran en Asia oriental (24 por 100.000 en hombres, 9,8 por 100.000 en mujeres), la más baja en América del Norte (2,8 y 1,5, respectivamente). Las altas tasas de mortalidad también están presentes en ambos sexos en Europa Central y Oriental, en América Central y Sudamérica.²

En el Perú el cáncer gástrico es la segunda neoplasia más frecuente en hombres después del cáncer de próstata y la tercera más frecuente en mujeres, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos. En Cajamarca, representa la neoplasia más frecuente en hombres y la tercera más frecuente en mujeres.³

Los factores de riesgo mejor documentados y más aceptados que se relacionan al cáncer gástrico son el nivel socioeconómico bajo, la dieta con alta ingesta de carnes rojas, la susceptibilidad genética, la infección por *Helicobacter pylori*, una alta ingesta de sal, la presencia de nitrosaminas en los alimentos consumidos, el consumo de bebidas alcohólicas, tabaquismo, la falta de refrigeración para los alimentos, poca actividad física y

gastritis atrófica. Se han identificado también factores protectores como el consumo cotidiano de frutas y verduras, la no deficiencia de vitaminas A y C.⁴

El cáncer gástrico, pese a que tiene una alta incidencia en el mundo y es la tercera causa de muerte por neoplasia maligna, lamentablemente; y, a pesar de los avances importantes en el diagnóstico y tratamiento, tiene una pobre la sobrevida a 5 años, ya que esto está determinado fundamentalmente por el diagnóstico tardío que tienen la mayoría de los enfermos. Más de 80% de los pacientes se presentan en etapas avanzadas y 50% de ellos tienen compromiso de órganos vecinos.⁵

El tratamiento quirúrgico sigue siendo la mejor opción. Está demostrado que cuando la enfermedad está localizada en la mucosa o submucosa, el tratamiento curativo de elección es la resección quirúrgica de preferencia endoscópica.⁶ Varios estudios han confirmado que el tratamiento quirúrgico también es exitoso en pacientes con tumores localmente avanzados dependiendo del grado de resección ganglionar que se realice.⁷

El nivel de infiltración de la pared gástrica y el compromiso ganglionar linfático, determinado al analizar la pieza operatoria, son variables anatomopatológicas de gran relevancia para determinar el pronóstico de sobrevida y la recurrencia.⁵ En el Perú y otros países latinoamericanos hay un consenso de que la cirugía ideal, con fines curativos, es la gastrectomía total con disección linfática D2, similar a lo que se realiza en Japón.^{5,7,8} En los tumores de ubicación distal se reportan resultados similares y exitosos realizando gastrectomía subtotal distal con disección linfática D2.⁸ Últimamente la cirugía se está asociando a quimioterapia y radioterapia para disminuir las recidivas.^{8,9}

Debe diferenciarse de la gastrectomía paliativa, cuyo objetivo es controlar aquellos síntomas que están afectando la calidad de vida, como la obstrucción o el sangrado, en enfermos en que no se estima una larga sobrevida.¹⁰ Esta cirugía a veces es de mayor envergadura, asociada a una mayor morbilidad y mortalidad perioperatoria, la mayoría de las veces relacionada con reconstrucciones digestivas adicionales.¹¹

Su beneficio clínico es controversial, y debe analizarse balanceando factores de corto plazo, como la morbilidad y mortalidad perioperatoria con objetivos a largo plazo, como calidad de vida, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de los pacientes.¹⁰

Aunque la estadificación preoperatoria de una neoplasia es útil para seleccionar la estrategia terapéutica adecuada para los pacientes con cáncer gástrico, el estadio tumoral clínico por sí solo no puede predecir el pronóstico de dichos pacientes. Unos pocos marcadores séricos se han encontrado asociados a mal pronóstico en pacientes con cáncer gástrico y por lo tanto son útiles para el seguimiento y la predicción de recidiva precoz y mal pronóstico.¹²

La capacidad de los tumores de invadir y metastatizar depende tanto en las características intrínsecas de las células tumorales y del medio ambiente que rodea a dicho tumor. El fenotipo anormal del tumor puede estimular la afluencia de linfocitos inflamatorios en los tejidos alrededor del tumor. Además, la destrucción de los tejidos y los problemas ocasionados por los efectos físicos del tumor puede provocar una respuesta inflamatoria más generalizada y no específica.¹³

El índice neutrófilo/linfocito (NLR) preoperatorio refleja el estado de inflamación del paciente, su estadio clínico y la supervivencia de tales pacientes como se observó en estudios de casos con cáncer de colon y cáncer de hígado.^{14,15} Esto se explica porque la respuesta inflamatoria del huésped a las células cancerosas esta también asociada con la progresión de cualquier tumor en general.^{16, 17} De ser así, la evaluación de la respuesta inflamatoria del huésped al tumor puede ser más práctica y fácil de medir en la práctica médica.

Estudios realizados indicarían que el NLR puede servir como un marcador pronóstico en pacientes con cáncer que se sometieron a la resección quirúrgica¹⁸, además si tomamos en cuenta a la estratificación por estadio TNM, este NLR resulta ser un factor predictivo negativo en pacientes con estadio III o IV.^{12,16} Por lo tanto un aumento significativo en el NLR indicaría una progresión más grave, pidiendo una investigación más profunda combinada con un examen de imagen y marcadores tumorales para determinar el estadio tumoral preoperatorio.¹⁷

Tomando en consideración todos los argumentos anteriormente expuestos nos planteamos la siguiente interrogante:

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Es el elevado Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, en el periodo de enero 1997 a diciembre 2014?

1.3. JUSTIFICACIÓN

Cajamarca una región con alta incidencia de cáncer gástrico en el país, representa la neoplasia más frecuente en hombres y la tercera en mujeres; y anualmente las cifras de mortalidad se encuentra por encima del promedio nacional, representa en la actualidad un problema de salud pública importante para los habitantes de esta región, que en los últimos años se ha comenzado a investigar.

En nuestro medio donde carecemos de ultrasonido endoscópico, el índice neutrófilo/linfocito es una herramienta de bajo costo, de fácil acceso y no invasivo; que asociado a otros estudios, puede contribuir a predecir el grado de invasión de un paciente con este tipo de neoplasia.

Este trabajo de investigación se justifica no sólo por la importancia que contiene; sino, porque tanto a nivel nacional como regional, no existen estudios similares que hagan referencia a esta asociación, con los resultados se incrementará los conocimientos teóricos locales sobre el cáncer gástrico, que beneficiaran a la población afectada, las autoridades de salud y a los entes académicos; y finalmente el presente trabajo pretende ser un punto a partir del cual se pueda desarrollar políticas de salud que sean estructuradas a tenor de las necesidades del paciente en forma oportuna.

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1. Objetivo General

Establecer si el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Determinar el índice neutrófilo/linfocito preoperatorio en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.
- Identificar el estadio tumoral postoperatorio en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.
- Analizar la relación entre estadio tumoral post operatorio e índice neutrófilo/linfocito en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

II. CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

* **Shimada H. et al (Japón 2010)**. Realizaron un estudio, titulado “Alto valor preoperatorio del índice neutrófilo-linfocito predice una pobre supervivencia en pacientes con cáncer gástrico” donde se incluyeron un total de 709 hombres y 319 mujeres, con una edad media de 64,4 años, que se sometieron a gastrectomía. El número de pacientes en cada etapa patológica fueron los siguientes: estadio I, 584; estadio II, 132; estadio III, 153; y el estadio IV, 159. La media NLR fue $2,62 \pm 1,68$. A través de un análisis multivariable demostraron que un alto valor preoperatorio del índice neutrófilo-linfocito (NLR) en pacientes con cáncer gástrico se asocia con la progresión tumoral y mal pronóstico. El aumento gradual de NLR puede ser causada por inflamación peritumoral producida por un gran número de células cancerosas en pacientes con carcinoma avanzado.¹²

* **Zhang X. et al (China, 2014)**. Llevaron a cabo un estudio con el objeto de precisar la utilidad del índice neutrófilo linfocito para predecir la presencia de estadios avanzados en pacientes con cáncer gástrico expuestos a gastrectomía por medio de un metanálisis en el cual se tomaron en cuenta a 10 estudios observacionales que incluyeron a 2952 pacientes, encontrando que la supervivencia global y libre de enfermedad fue superior en los pacientes que presentaron índice neutrófilo linfocito disminuidos siendo los odds ratios de 1.83 ([95% CI], 1.62-2.07) y 1.58 ([95% CI], 1.12-2.21), respectivamente, por otro lado se concluyó que la sobrevida estuvo directamente relacionada con el estadio avanzado de la enfermedad el mismo que se correlaciono directamente con el valor promedio del índice neutrófilo linfocito.¹⁶

* **Xu A-M. et al (China, 2014).** Llevaron a cabo un estudio con el objeto de precisar la utilidad del índice neutrófilo-linfocito como predictor preoperatorio de estadios avanzados en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico por medio de un estudio de casos y controles en el cual se incluyeron a 1131 pacientes los cuales fueron expuestos a gastrectomía tras la cual se observó que los pacientes en estadios T3 y T4 presentaron valores elevados del índice neutrófilo linfocito en el 20% de los casos, mientras que aquellos que se encontraron en los estadios T1 y T2 sólo presentaron elevación del índice en el 6% de los casos ($p < 0.05$); diferencia que resulto significativa; así mismo los pacientes con masas tumorales mayores a 4 centímetros presentaron promedios del índice significativamente mayores ($p < 0.05$); también se observaron promedios del índice neutrófilo linfocito mayores en aquellos pacientes con formas tumorales menos diferenciadas ($p < 0.05$).¹⁷

* **Deng Q. et al (China 2015).** Realizaron una investigación titulada “Valor pronóstico de los biomarcadores de respuesta inflamatoria preoperatorio en pacientes con cáncer gástrico y la construcción de un modelo predictivo”, de 89 pacientes que habían sido sometidos a una gastrectomía durante el periodo 2007-2009. Obtuvieron niveles de corte óptimo para el NLR de 2.36; el elevado NLR se asocia significativamente a una supervivencia del paciente (OR: 1.53, IC: 95%, $p = 0.010$). Concluyendo que el índice neutrófilo/linfocito preoperatorio puede servir como un marcador pronóstico en pacientes con cáncer que se sometieron a la resección quirúrgica.¹⁸

2.2. BASES TEÓRICAS

CÁNCER GÁSTRICO

El Cáncer Gástrico es la neoplasia maligna del estómago, también llamado Cáncer de Estómago, utilizado sobre todo para referirse al adenocarcinoma gástrico, forma histopatológica más frecuente, que constituye el 95% de las neoplasias malignas del estómago.¹⁹

ETIOLOGÍA

La causa es multifactorial, con una gran cantidad de factores etiológicos relacionados con el desarrollo de cáncer gástrico que hasta la actualidad son temas de investigación, pese a ello estos factores han sido agrupados en tres categorías: factor bacteriano, factores del huésped y factores ambientales.²⁰

Factor Bacteriano: El *Helicobacter pylori* es un bacilo gram negativo, espiralado y microaerofílico. Tiene flagelos prominentes, lo que facilita su penetración en el espesor de la capa mucosa del estómago.²¹ Las vías postuladas para la transmisión son: fecal-oral, oral-oral, gastro-oral.²²

Sobre la base de varios estudios epidemiológicos de cohortes a gran escala relacionan al *Helicobacter pylori* con el cáncer gástrico, motivo por el cual en 1994 la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC) clasificó al *Helicobacter pylori* como carcinógeno del grupo 1.²³ En la actualidad es considerado como el factor de riesgo más relevante para esta neoplasia maligna.²⁴

La infección por *Helicobacter pylori* es la más común del ser humano, afectando el 60% de la población en países desarrollados y 80% de países en vías de desarrollo.²² La infección se adquiere, en la mayoría de los casos, en la infancia y es capaz de permanecer en el hospedero toda la vida; sin embargo, solo en algunos pacientes (2-5%) desarrolla una inflamación crónica, y en la gran mayoría solo desarrolla lesiones no neoplásicas.^{20,22}

Se considera que la presencia de esta bacteria es un factor necesario en la cadena de la carcinogénesis en la mayoría de pacientes que desarrollan adenocarcinoma gástrico. Esta cadena de la carcinogénesis inicia con un proceso pre canceroso representado por una cascada de eventos, histopatológicamente secuenciales: gastritis crónica activa no atrófica, gastritis atrófica multifocal, metaplasia intestinal (completa e incompleta), displasia y carcinoma invasivo.²⁰

Los mecanismos de acción de esta bacteria, lo protegen de las defensas del huésped y de esta manera asegurar una exitosa colonización de la mucosa gástrica; dentro de los mecanismos más estudiados comprende:

- Activación de neutrófilos: La activación y migración de neutrófilos (CD11a/CD18 y CD11b/CD18) hacia el tejido gástrico inducida por la infección por *Helicobacter pylori*, resulta en la producción de óxido nítrico, junto con metabolitos tales como el superóxido y iones hidroxilo, que lesionan el DNA, originando mutaciones y transformación maligna en las células de este tejido.²⁵

- Hipoclorhidria: Como consecuencia de la gastritis atrófica y la metaplasia generada por la infección por el *Helicobacter pylori*, disminuye la secreción de ácido por las células parietales y se eleva el pH gástrico, proliferando bacterias reductoras que transforman nitratos en nitritos, estos poseen un gran potencialidad mutagénica y carcinogénica.²⁵
- Etapas de apoptosis: Hay dos procesos importantes en la carcinogénesis, la apoptosis o muerte celular programada y la hiperproliferación. Luego del daño del DNA se produce apoptosis como un mecanismo de protección para prevenir la replicación del DNA mutado. La gastritis atrófica con destrucción y pérdida de glándulas puede ser el resultado de apoptosis. Se ha reportado incremento de la apoptosis central, en sujetos infectados por *Helicobacter pylori*, fenómenos que regresionan luego de la erradicación.²⁰
- Factores de virulencia: existen variaciones genóticas entre diferentes cepas de *Helicobacter pylori*, cada una con diferentes factores de virulencia (factores de adhesión, citotoxina, enzimas, etc.). Estos factores de virulencia le permiten adaptarse al medio gástrico y causar un daño continuo en las células del estómago.²⁶ Las proteínas secretadas por las cepas de *Helicobacter pylori*, citotoxina asociada al gen A (*cagA*) y citotoxina vacuolizante (*vacA*), están presentes en pacientes con úlcera péptica y carcinoma gástrico. La infección con estas cepas se ha asociado a un mayor daño epitelial y una mayor producción de citoquinas pro inflamatoria.^{22,27}

Otros factores de virulencia importantes son las adhesinas, que permiten la unión de las bacterias a las células epiteliales gástricas. Uno de ellos es *babA*, una proteína de membrana externa, codificada por el gen *babA2* (de unión a antígeno del grupo sanguíneo). Proteína *babA* puede unirse al antígeno del grupo sanguíneo Lewis B presente en la superficie del epitelio gástrico. Se ha observado que las cepas de *Helicobacter pylori* que poseen *babA2* están asociados con un mayor riesgo de padecer cáncer gástrico.²⁸

Por lo tanto la magnitud y el proceso de la inflamación dependen del tipo de cepa de *Helicobacter pylori*, la respuesta del hospedero ante la infección y factores genéticos. Esta respuesta inflamatoria está regulada por citoquinas pro inflamatoria, algunas de las cuales han sido asociadas con cambios en la secreción de ácido en el estómago, con el riesgo de desarrollar cáncer gástrico y varias lesiones gástricas precancerosas.²⁹

Factores del Huésped: La edad, el riesgo de ser diagnosticado con cáncer aumenta con la edad, la mayoría de los casos ocurren en los adultos que son de mediana edad o mayores. Alrededor del 78% de todos los cánceres se diagnostican en personas a partir de los 55 años de edad en adelante.³⁰

La historia familiar se ha asociado con un riesgo 1.5 veces mayor para padecer de cáncer gástrico. Esta disposición puede ser el resultado de factores genéticos - ambientales. Algunos individuos heredan un riesgo mayor de desarrollar un cáncer

gástrico cuando miembros de su familia han presentado un cáncer gástrico, colónico, ovárico o uterino.¹⁹

Ciertos polimorfismos en la Interleuquina 1 beta (IL β) y otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) incrementan el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, al inducir una respuesta de tipo atrófica e hipoclorhidria en la mucosa gástrica en respuesta a la infección por el *Helicobacter pylori*.³¹

Grupo Sanguíneo, existe una asociación significativa entre tener grupo sanguíneo A y familiares con otros tipos de cáncer y cáncer gástrico.³²

Factores Ambientales: La dieta, existen factores geográficos de tipo nutricional, probablemente modulan la conversión de la gastritis crónica activa, en sus estadios tempranos a gastritis crónica atrófica: dietas bajas en vitaminas antioxidantes y otros micronutrientes.²² El excesivo consumo de sal evidencia un riesgo de padecer cáncer gástrico en la población en general, siendo la población del género masculino la más afectada.^{20,33,34}

Las personas están expuestas a dos fuentes de nitrosaminas. La primera son nitrosaminas preformadas, presentes en carnes, pescados y otros alimentos preservados con nitritos, encurtidos, ahumados, salados y alimentos y en las bebidas como la cerveza y el whisky. La segunda fuente son los nitratos de los vegetales utilizados como aditivos en embutidos y quesos.³⁵

CUADRO CLINICO

En los pacientes con cáncer gástrico en etapas iniciales hasta el 80 % pueden estar asintomáticos. En el resto, los síntomas son inespecíficos, y a menudo se adjudican a enfermedad ulcerosa péptica u otras enfermedades gastrointestinales; estos refieren síntomas de tipo dispéptico (dolor epigástrico leve recurrente, pirosis, con o sin distensión abdominal, náuseas o vómitos), siendo indistinguibles de sujetos con afecciones benigna. En los pacientes con cáncer gástrico en etapas avanzadas presentan síntomas de alarma (el 90 %) como dolor abdominal recurrente, anemia, pérdida de peso, vómitos, anorexia, y de acuerdo a la situación del tumor, disfagia o síndrome pilórico.³⁶

Los signos y síntomas son el resultado de la invasión por parte del adenocarcinoma gástrico más allá de la muscular de la mucosa, ya sea por extensión regional o por metástasis a distancia. El hígado y los pulmones están comprometidos en aproximadamente el 40 % de los casos, y el peritoneo y los huesos en alrededor del 10 %. Las metástasis en otros sitios son menos comunes. Pacientes ocasionales con adenocarcinoma gástrico pueden presentarse también con condiciones para neoplásicas: síndrome de Trousseau (trombosis), acantosis nigricans, nefropatía membranosa, anemia hemolítica microangiopática, signo de Láser- Trélat (queratosis seborreica), entre otros.³⁷

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de cáncer gástrico se requiere de una serie de pruebas que a continuación se describe.

Pruebas de imagen: los estudios específicamente útiles para el diagnóstico del cáncer gástrico y su diseminación son: la endoscopia, el ultrasonido endoscópico (USE), la tomografía computarizada (TC) y la eco tomografía.³⁸⁻⁴²

La endoscopia con toma de biopsias es el procedimiento más eficiente porque identifica el tumor, determina su patrón de crecimiento, el tamaño, la extensión en los diferentes segmentos del órgano y logra la corroboración histológica a través de la toma de muestras. El número mínimo de biopsias tomadas debe ser cinco con el cual se alcanza una positividad de 97%. La cromoendoscopia con la combinación de índigo carmín con ácido acético define los márgenes de tumores pequeños con sensibilidad de 95% y especificidad de 100%.^{38,41}

El USE permite definir la penetración del tumor a las diferentes capas de la pared gástrica y el grado de implicancia ganglionar. La eficacia va de 60% a 90% para el tumor y de 50% a 95% para los ganglios linfáticos. Para los ganglios a distancia su valor es muy limitado.^(39, 42)

La TC se usa rutinariamente para el estadiaje preoperatorio del cáncer gástrico y tiene una exactitud de 43% a 82% para determinar el tamaño del tumor y la infiltración a órganos vecinos. Es poco confiable para determinar la profundidad y las metástasis ganglionares. La sensibilidad y la especificidad de la TC para la detección de metástasis hepáticas es de 72% y 85%, respectivamente.

La Eco tomografía tiene una sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de metástasis en el hígado, aproximadamente de 38 - 50% y mayor de 85%, respectivamente.⁴²

Pruebas Anatomopatológicas: debido a que la mayoría de los tumores corresponde al tipo adenocarcinoma (95%), se ha establecido una clasificación, exceptuando a los tumores del tipo: tumores gastrointestinales estromales, linfomas y tumores neuroendocrinos.

La primera clasificación descrita del cáncer gástrico corresponde a la forma incipiente y avanzada. El cáncer gástrico incipiente se divide a su vez en elevado, plano y deprimido. En el cáncer gástrico avanzado se utiliza la clasificación de Borrmann (1926) que describe la forma del tumor y facilita la comunicación entre quienes tratan la enfermedad y se vincula parcialmente con el pronóstico. Esta clasificación es la siguiente: tipo I, polipode o exofítico; tipo II, ulcerado; tipo III, ulcerado e infiltrante; tipo IV, infiltrante (antes llamado linitis plástica) y algunos agregan el tipo V, no clasificables.³⁷

La segunda clasificación propuesta por la Organización Mundial de Salud (OMS) es útil para el diagnóstico patológico de rutina de cáncer gástrico; basándose en el grado de diferenciación en la arquitectura celular los tumores gástricos se pueden dividir en: Adenocarcinoma (ADCA) tipo tubular, es caracterizado por glándulas que forman túbulos de ramificación, siendo este el tipo más común de adenocarcinoma gástrico; dentro de éste tenemos: bien, moderadamente o pobremente diferenciados. Asimismo tenemos que al ADCA tipo papilares, mucinoso y con células en anillo de sello, que son los llamados de tipo común y finalmente al ADCA tipo adenopavimentosos, el tumor carcinoide y el carcinoma indiferenciado son considerados como específicos.⁴³

La tercera clasificación es la propuesta por Lauren, la cual describe al Adenocarcinoma Gástrico (ADCA) en dos tipos: intestinal o diferenciado y difuso o no diferenciado los cuales tienen distinta apariencia morfológica, patogenia y evolución clínica. El ADCA tipo intestinal se asocia frecuentemente a lesiones pre malignas como gastritis atrófica y metaplasia intestinal; asociado también a lesiones ulcerativas en cuerpo y antro gástrico. El ADCA tipo difuso describe un crecimiento infiltrativo con compromiso de la submucosa, con tendencia a la diseminación y a desarrollar metástasis precozmente. Generalmente las lesiones se ubican en el cardias y la unión gastroesofágica.^{37,43}

En la actualidad se utiliza universalmente la clasificación TNM, propuesto por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC). Esta clasificación permite situar al paciente en una etapa en el momento en que se concluye el diagnóstico y, por lo tanto, establecer un tratamiento específico, hacer un pronóstico y comparar los resultados de diferentes investigadores. En este sistema, la "T" se refiere a la profundidad del tumor: T1 invade la mucosa y la submucosa; T2 penetra la muscularis propia o la subserosa; T3 penetra la serosa y T4 invade estructuras vecinas. La "N" se refiere al número de ganglios con metástasis: N1, de uno a seis ganglios, N2, de siete a 15 y N3, más de 15. La "M" se refiere a la ausencia de metástasis a distancia, M0, y la presencia de metástasis, M1. El siguiente paso es integrar al tumor, según sus características TNM, en una de cuatro etapas clínicas.⁴⁴

Finalmente para el diagnóstico definitivo se requiere de biopsia quirúrgica, para determinar en un 100% el grado del, además del grado de diferenciación.⁴⁵

Pruebas Hematológicas: adicionalmente a las otras pruebas se puede determinar una el nivel de células sanguíneas en base a un hemograma completo con recuento plaquetario.³⁷

El Índice neutrófilo/linfocito (NLR), es un marcador leucocitario que toma en cuenta elementos celulares de la línea blanca y que expresa la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica. Se obtiene por medio del cociente entre el número de neutrófilos y el número de linfocitos en un determinado momento de la evolución del paciente; para la presente investigación se considerará como elevado aquel valor por encima de 2.¹⁶

Dentro de los factores que determinan el NLR tenemos: 1). Aumento de neutrófilos; este aumento es determinado por las células del tumor, quienes secretan quimiocinas que atraen neutrófilos dentro del estroma del tumor, el cual induce un aumento de neutrófilos periférico, estas células inducen la angiogénesis promoviendo la proliferación y metástasis. 2). Disminución de linfocitos; reprimido por los neutrófilos elevados y que provoca un mal funcionamiento de la respuesta anti tumoral.²⁰

En investigaciones actuales demostrarían que un NLR elevado predice un pobre pronóstico en pacientes con cáncer gástrico, y más aún en pacientes en estadio tumoral III – IV.¹⁶

TRATAMIENTO

El tratamiento más efectivo del cáncer gástrico es la cirugía con resección parcial o total del estómago, acompañado de técnicas de reconstrucción post gastrectomía y resección de la primera y segunda barrera linfonodal (linfadenectomía); esta última de gran importancia debido a que al existir un compromiso linfonodal y profundidad de la neoplasia

maligna determinan el pronóstico del paciente.⁴⁵ Según la guía de tratamiento del cáncer gástrico⁽¹¹⁾, propuesto por la Japanese Gastric Cancer Association, establece lo siguiente:

Cirugía

1) Cirugía Curativa.

Gastrectomía estándar: es el procedimiento quirúrgico directo, actuado con intención curativa. Se trata de la resección de al menos dos tercios del estómago con una disección de ganglios linfáticos D2.

Gastrectomía no estándar: está determinado por la extensión de la resección y/o linfadenectomía gástrico, en función de las características del tumor.

Cirugía modificada: está determinado por extensión de la resección gástrica y/o linfadenectomía que se reduce en comparación con la cirugía estándar.

Gastrectomía extendida: 1). La gastrectomía con resección combinada de órganos afectados adyacentes. 2). La gastrectomía con linfadenectomía extendida superior a D2.

2) Cirugía no Curativa

Cirugía paliativa: es practicada en casos urgentes, en pacientes con síntomas de hemorragia u obstrucción pueden desarrollar cáncer gástrico avanzado con un tumor irreseccable y metástasis. La cirugía paliativa alivia los síntomas, es recomendado como una opción para el cáncer de estómago en estadio IV, la gastrectomía paliativa o

gastroyeyunostomía se selecciona dependiendo de la capacidad resección del tumor primario y/o riesgo quirúrgico.

Extensión de la resección gástrica

Resecciones gástricas para el cáncer gástrico se enumeran a continuación en el orden del volumen del estómago a resecar.

- 1) Gastrectomía total.
- 2) Gastrectomía distal
- 3) Gastrectomía con conservación del píloro (PPG)
- 4) Gastrectomía proximal
- 5) Gastrectomía segmentaria
- 6) Resección local
- 7) Cirugía de no resección (cirugía de bypass, gastrostomía, yeyunostomía).

Determinación de la resección gástrica

Un margen de resección suficiente debe garantizarse a la hora de determinar la línea de resección en una gastrectomía con intención curativa.

Se recomienda un margen proximal de al menos 3 cm en T2 o tumores más profundos con un patrón de crecimiento expansivo (tipos 1 y 2) y se recomienda 5 cm para las personas con patrón de crecimiento infiltrativo (tipos 3 y 4).

Disección de los ganglios linfáticos

En principio, la linfadenectomía D1 o D1 + está indicado para tumores cT1N0 y D2 está indicado para cN + o tumores cT2-T4. Debido a que los diagnósticos pre e intraoperatorios de metástasis ganglionares siguen siendo poco fiables, la linfadenectomía D2 debe realizarse siempre que se sospecha afectación ganglionar.

Resección endoscópica

Resección endoscópica de la mucosa (EMR).- La lesión, junto con la mucosa circundante, es levantada por inyección submucosa de solución salina (normo o hipertónica) y se retira utilizando una trampa de acero de alta frecuencia.

Disección endoscópica submucosa (ESD).- La mucosa que rodea la lesión se incide circunferencialmente utilizando un bisturí eléctrico de alta frecuencia (por lo general con aislamiento de punta) y la capa submucosa se disecciona de la capa muscular adecuado.

En referencia al manejo de soporte, el objetivo principal es prevenir y aliviar el sufrimiento y apoyar la mejor calidad posible de vida para los pacientes y sus familiares, sin importar el estadio de la enfermedad o la necesidad de otras terapias. Para el cáncer gástrico, las intervenciones realizadas para aliviar los síntomas principales pueden resultar en la prolongación de la supervivencia, de este modo al tratamiento quirúrgico se le añade radioterapia y quimioterapia.³⁹

2.3. VARIABLES

☛ **Variable Independiente:** Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado.

☛ **Variable Dependiente:** Estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca.

☛ **Definición de Variables.**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores	Valores
pendiente: Estadio Tumoral	Corresponde al grado de infiltración alcanzado por el tumor gástrico en el momento en que el paciente es gastrectomizado; valorando esta progresión a través del estudio anatomopatológico	Para la presente investigación se tomaran en cuenta como estadios avanzados aquellos que correspondan a los grados 3 y 4 de la clasificación TNM, que se obtuvo a partir del diagnóstico final	Cualitativa	ordinal	Grado de afección según TNM	1.- E I 2.- E II 3.- E III 4.- E IV
dependiente: Índice neutrófilo/ linfocito	Marcador que toma en cuenta elementos sanguíneos de la línea blanca y que expresa la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica.	Cociente entre el número de neutrófilos y el número de linfocitos en el preoperatorio del paciente con cáncer gástrico que será gastrectomizado. Para la presente investigación se considerará como elevado aquel valor por encima de 2.	Cuantitativa	Ordinal continua	<u>N° neutrof</u> N° Linfoc	1.- < 2 2.- 2.0 a +

Definición de variables.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores	Valores
Edad	Lapso de tiempo en años que transcurre desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Para la presente investigación se tomarán en cuenta los grupos de edad.	cuantitativa	nominal	Verificación en la Historia clínica	20-30 31-40 41-50 51-60 61-70 +70
Sexo	Características externas de la persona que lo hacen diferenciar en hombre o mujer.	Para la presente investigación se tomarán en cuenta el sexo masculino y femenino	cualitativa	nominal	Verificación en la Historia clínica	1.- Femenino 2.- Masculino
Intervención quirúrgica realizada	Procedimiento quirúrgico directo, actuado con intención curativa y/o paliativa	Para la presente investigación se tomarán en cuenta la gastrectomía total o subtotal	cualitativa	ordinal	Verificación en la Historia clínica	1.- gastrectomía subtotal Billroth II 2.- gastrectomía subtotal Y Roux. 3.- gastrectomía total
Diagnóstico final Anatomopatológico	Es el diagnóstico corroborado por anatomía patológica que se obtiene a partir de una biopsia quirúrgica	Para la presente investigación se tomarán en cuenta el tipo de adenocarcinoma gástrico y hasta donde infiltra el tumor.	cualitativa	ordinal	Verificación en la Historia clínica	1.- ADC bien diferenciado 2.- ADC moderadamente diferenciado 3.- ADC pobremente diferenciado 4.- ADC indiferenciado 5.- ADC de células en anillo de sello 6.- Otros

2.4. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

- ✚ **Gastrectomía subtotal:** Es una de las operaciones más frecuente junto con la gastrectomía total. Está indicada en tumores de antro y del tercio medio del estómago mientras dejen irrigación del tercio superior gástrico que viene por los vasos cortos.

- ✚ **Gastrectomía total:** La gastrectomía total es una operación indicada en los tumores mesogástricos o los que toman dos o tres tercios del estómago. En tumores del tercio superior la mayor parte de los cirujanos también prefieren la gastrectomía total.

- ✚ **Gastrectomía extendida:** La gastrectomía extendida (GE) o multivisceral, se define como la extirpación de los sitios de extensión tumoral extragástrica en contigüidad con la resección gástrica asociado a disección ganglionar y su principal objetivo es lograr una resección completa con márgenes negativos.⁴⁵

- ✚ **Adenocarcinoma:** Cáncer que empieza en las células glandulares (secretoras). Las células glandulares se encuentran en el tejido que reviste ciertos órganos internos; producen y liberan sustancias en el cuerpo, como el moco, los jugos digestivos u otros líquidos. La mayoría de los cánceres de mama, páncreas, pulmón, próstata y colon son adenocarcinomas.

2.5. HIPÓTESIS

2.4.1 Hipótesis Alternativa (Ha):

El Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado si es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

2.4.2 Hipótesis Nula (Ho):

El Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado no es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

III. CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. METODOLOGÍA

Ámbito de muestreo

El Hospital Regional de Cajamarca, es una entidad pública de salud que se encuentra ubicado en la zona urbana del distrito de Cajamarca, éste pertenece al Ministerio de Salud, cuenta con diferentes servicios que brinda a la población cajamarquina, entre estos al Departamento de Cirugía, dirigido específicamente a brindar atención a todos pacientes que requieran tratamiento quirúrgico, un grupo específico de éstos son pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico.

3.2. DISEÑO METODOLÓGICO

A. Tipo de Investigación:

El presente trabajo de investigación corresponde a un tipo de investigación analítica, observacional, retrospectivo y de pruebas diagnósticas.

B. Diseño Específico:

		Estadio tumoral avanzado	
		SI	NO
Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado	SI	a	b
	NO	c	d

Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice en relación a estadio tumoral avanzado.

- **Sensibilidad:** $a / a + c$
- **Valor Predictivo Positivo:** $a / a + b$
- **Especificidad:** $d / b + d$
- **Valor Predictivo Negativo:** $d / c + d$.

3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

A. Población

Constituida por los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico registrados con en historias clínicas, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

B. Muestra

Constituida por pacientes sometidos a gastrectomía atendidos por cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014, que cumplan los siguientes criterios de selección:

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmatorio de cáncer, que tengan indicación quirúrgica. .
- Pacientes en cuyas historias clínicas se encontraron los estudios necesarios para precisar las variables en estudio.

Criterios de Exclusión

- Pacientes sometidos a derivación gastroyeyunal y/o lavado peritoneal.
- Pacientes con enfermedades crónicas que alteren previamente los parámetros leucocitarios: leucemia, aplasia medular, neutropenia, linfoma y otros
- Pacientes con episodio de sepsis concomitante reciente.
- Pacientes que hayan sido transferidos hacia otros nosocomios y en quienes no se haya podido hacer el seguimiento respectivo.

Tamaño muestral

Estuvo determinado por 30 pacientes gastrectomizados que cumplieron con los criterios de inclusión y que contaron con todos los datos pertinentes en la historia clínica.

C. Unidad de Análisis

En el presente trabajo de investigación la unidad de análisis estuvo constituida por las historias clínicas de los pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, en el periodo enero 1997 a diciembre 2014; y que cumplieron los criterios de selección correspondientes.

3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

A. Técnicas de recolección de datos

Se solicitó la autorización para la ejecución del proyecto, una vez obtenido el permiso correspondiente del responsable de la Unidad de Capacitación y Docencia del Hospital Regional de Cajamarca; se ingresó al archivo de historias clínicas con el número de historia clínica de los pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico en el periodo enero 1997 a diciembre 2014 para la recolección de datos.

Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio: valor del Índice Neutrófilo/Linfocito del hemograma preoperatorio y resultado anatomopatológico del estadio tumoral de los pacientes intervenidos

quirúrgicamente por cáncer gástrico; los cuales se incorporarán a la ficha de recolección de datos (Ver Anexo 2).

3.5. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

A. Análisis estadístico de datos

Luego de la recolección de la información, se realizó la consistencia manual, posteriormente a ello se realizó la codificación para su proceso electrónico a través de claves numéricas y códigos de la información registrada en la ficha de recolección de datos y se empleó el paquete estadístico SPSS Versión 20.

Para la parte descriptiva se utilizó frecuencias relativas con intervalos de confianza de 95% (I.C. 95%). En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado (χ^2) para variables cualitativas y la prueba t de student, para variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas ya que la posibilidad de error fue menor al 5% ($p < 0.05$).

IV. CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

a. Edad y Sexo

El rango de edad de los pacientes estudiados estuvo comprendido entre los 30 y 87 años, con una edad promedio de 63.23 años, una desviación estándar de 13.925 y un rango de 57. En cuanto al sexo de los pacientes: de un total de 30 pacientes, dieciséis eran varones (53.3%) y catorce fueron mujeres (46.7%).

Tabla 1. Relación del sexo con respecto a los grupos de edad

		Grupos de edad						Total
		20 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	+70	
Sexo	femenino	1	1	4	1	5	2	14
	masculino	0	0	0	4	6	6	16
Total		1	1	4	5	11	8	30

Fuente: Base de datos.

En la Tabla 1 se evidencia que agrupando la variable sexo con los grupos de edad se obtiene que: el cáncer gástrico es más frecuente en pacientes que sobrepasan los 60 años de edad, siendo la relación hombre/mujer igual a 1,14 / 1.

b. Estadio Tumoral

Tabla 2. Clasificación por Estadio Tumoral

		Frecuencia	Porcentaje
	Estadio I	1	3,3
	Estadio II	3	10,0
Estadios	Estadio III	12	40,0
	Estadio IV	14	46,7
Total		30	100,0

Fuente: Base de datos.

En la Tabla 2 se demuestra que el estadio clínico predominante en la mayoría de los casos son los estadios avanzados (estadios III y IV) con un 86.7%, frente a los estadios tempranos (estadios I y II) que representan sólo el 13.3%.

Tabla 3. Estadio Tumoral relacionado con el sexo

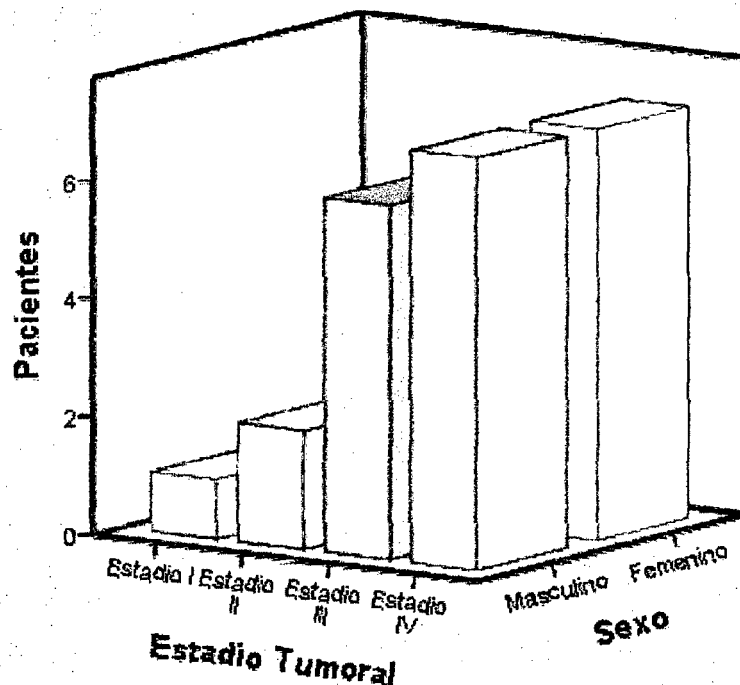
		Estadio Tumoral				Total
		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	
Sexo	femenino	0	1	6	7	14
	masculino	1	2	6	7	16
Total		1	3	12	14	30

Fuente: Base de datos.

En la Tabla 3 se evidencia que tanto en varones como en mujeres, la frecuencia de presentar estadios tumorales avanzados (estadios III y IV) es la misma en ambos sexos.

Una visión gráfica de los resultados se presenta a continuación:

Gráfico 1. Estadio Tumoral relacionado con el sexo



Fuente: Tabla 1

c. Valor del Índice Neutrófilo/Linfocito (NLR)

El valor del índice neutrófilo/linfocito (NLR) de los pacientes estuvo comprendido entre 1.04 y 8.9, con una media de 3.94, una desviación estándar de 2.35 y un rango de 7.86.

Tabla 4. Índice Neutrófilo/Linfocito (NLR)

	Frecuencia	Porcentaje
Mayor a 2	18	60,0
Menor a 2	12	40,0
Total	30	100,0

Fuente: Base de datos.

La Tabla 4 muestra que el 60% de pacientes estudiados tienen el valor del índice neutrófilo/linfocito elevado y el 40% tiene el Índice neutrófilo/linfocito no elevado.

Tabla 5. Índice Neutrófilo/Linfocito asociado a Estadio Tumoral Avanzado

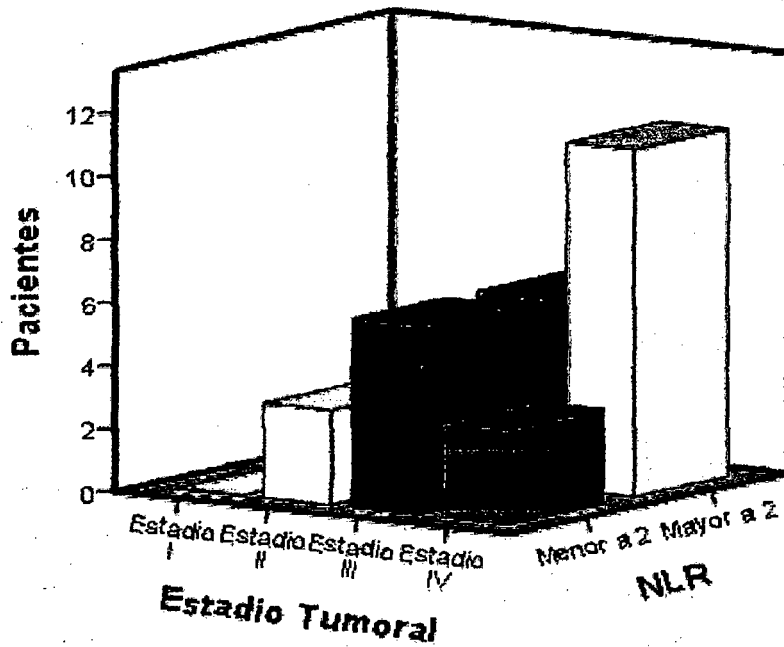
		Estadio Tumoral Avanzado		Total	%
		SI	NO		
Índice Neutrófilo/Linfocito	Mayor a 2	12	6	18	60%
	Menor a 2	3	9	12	40%
Total		15	15	30	100%

Fuente: Base de datos.

La Tabla 5 demuestra que hay 12 pacientes con estadio tumoral avanzado y además presentan un valor del índice neutrófilo/linfocito elevado (mayor a 2); hay 6 pacientes que no tienen estadio tumoral avanzado, pero presentan un valor del índice neutrófilo/linfocito elevado (mayor a 2); hay 3 pacientes que presentan estadio tumoral avanzado, sin embargo presenta un valor del índice neutrófilo/linfocito no elevado, y finalmente hay 9 pacientes que no presentan ninguna de las características antes descritas.

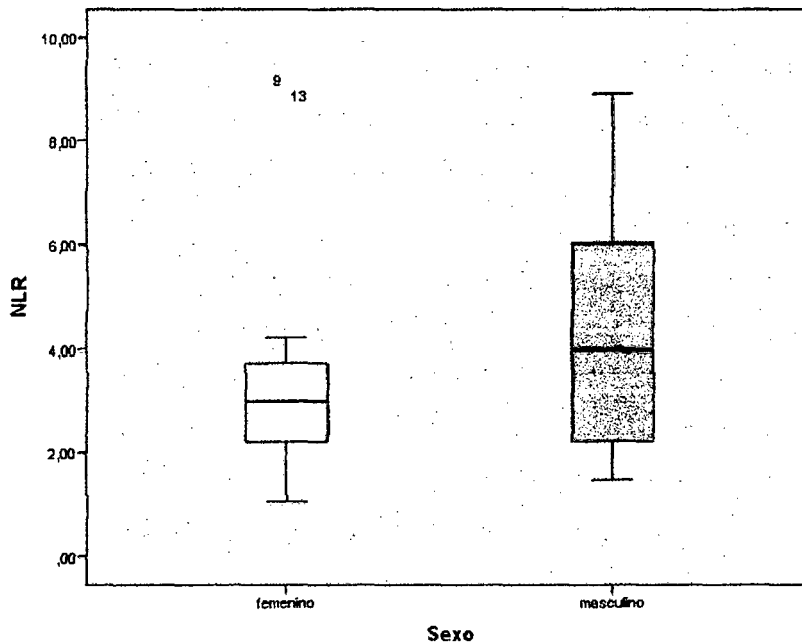
Una visión gráfica de los resultados se presenta a continuación:

Gráfico 2. Índice Neutrófilo/Linfocito Elevado asociado a Estadio Tumoral Avanzado



Fuente: Tabla 5.

Gráfico 3. Diferencia del Índice Neutrófilo/Linfocito en varones y mujeres.



Fuente: Tabla 4

d. Intervención Quirúrgica Realizada

Tabla 6. Intervención Quirúrgica Realizada

	Frecuencia	Porcentaje
Gastrectomía Subtotal distal Billroth II	7	23,3
Gastrectomía Subtotal distal Y Roux	22	73,3
Gastrectomía Total Ampliada	1	3,3
Total	30	100,0

Fuente: Base de datos.

En la Tabla 6, de 30 Gastrectomías realizadas a 22 (73.3%) pacientes se le realizó una Gastrectomía Subtotal distal con reconstrucción post Gastrectomía tipo Y Roux; a 7 (23.3%) pacientes se le realizó Gastrectomía Subtotal distal con reconstrucción post Gastrectomía tipo Billroth II y a 1 (3.3%) paciente se le realizó una Gastrectomía Total Ampliada.

e. Diagnóstico Final (Anatomopatológico)

Tabla 7. Diagnóstico Final (Anatomopatológico)

	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma bien diferenciado	4	13,3
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	10	33,3
Adenocarcinoma pobremente diferenciado	10	33,3
Adenocarcinoma indiferenciado	1	3,3
Adenocarcinoma de células en anillo de sello	3	10,0
Otros	2	6,7
Total	30	100,0

Fuente: Base de datos.

En la Tabla 7 observamos a la clasificación anatomopatológico del adenocarcinoma, 28 (93.3%) pacientes presentaron adenocarcinoma y 2 (6,7%) pacientes presentaron otros tipos histológicos (linfoma linfocítico y Linfoma no Hodgkin). Del tipo de adenocarcinomas (ADCA) los más destacados fueron el moderadamente diferenciado (33.3%) y pobremente diferenciado (33.3%), el 4% corresponde al ADCA bien diferenciado, el 3.3% al tipo indiferenciado y el 10% al tipo células en anillo de sello.

4.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

a. HIPÓTESIS ESTADÍSTICA 1

Ho: El Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado no es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

Ha: El Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado sí es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

Tabla 8. Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,000 ^a	1	,025		
Corrección por continuidad ^b	3,472	1	,062		
Razón de verosimilitudes	5,178	1	,023		
Estadístico exacto de Fisher				,060	,030
Asociación lineal por lineal	4,833	1	,028		
N de casos válidos	30				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6.00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Fuente: Base de datos.

En la Tabla 8 se evidencia que de la Chi-cuadrado de Pearson el valor de p es igual a 0,025 ($p < 0,05$), por lo tanto se rechaza la Hipótesis nula. Se demuestra que el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado es un factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

b. HIPÓTESIS ESTADÍSTICA 2

Ho: El Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio es igual en cada estadio tumoral de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

Ha: El valor del Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio es distinto en cada estadio tumoral de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

Tabla 9. Prueba de T de student

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior	
Índice Neutrófilo /Linfocito	Se han asumido varianzas iguales	5,333	,029	-2,366	28	,025	-,400	,169	-,746	-,054
	No se han asumido varianzas iguales			-2,366	26,923	,025	-,400	,169	-,747	-,053

En la Tabla 9 se muestra el resultado del valor estadístico para la prueba de Levene sobre la igualdad de varianzas junto con su *p-valor*. El valor F de Snedecor es 5.333, mientras que su *p-valor* es 0.029, lo que nos conduce a aceptar que las varianzas son distintas, ya que el *p-valor* es menor que 0.05. En la segunda parte de la tabla evidenciamos que el *p-valor* es 0.025, por la tanto deducimos que sí existen diferencias significativas entre las variables.

Por lo tanto concluimos que el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio es distinto en cada estadio tumoral de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

Tabla 10. Prueba de U de Mann-Whitney

	Estadio Tumoral
U de Mann-Whitney	64,500
W de Wilcoxon	142,500
Z	-2,016
Sig. asintót. (bilateral)	,044
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,065 ^b

a. Variable de agrupación: Índice

Neutrófilo/Linfocito

b. No corregidos para los empates.

En la Tabla 10, se evidencia que en la prueba U de Mann-Whitney el *p-valor* es 0.044, es decir se encuentra por debajo valor de significancia (*p-valor* < 0.05); por lo tanto concluimos en el rechazo de la hipótesis nula y la aceptación de la hipótesis alternativa: el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado es distinto en cada estadio tumoral de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

Al demostrar la relación entre las dos variables se obtuvo un OR: 6.00, IC 95% (1.17–30.72), *p*: 0.030, esto determina que ambas variables se encuentran estadísticamente relacionadas.

c. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

Al realizar el grado de concordancia se obtiene un índice de Kappa de Cohen (κ) igual a 0.4, lo que demuestra que las dos variables tienen un grado de acuerdo moderado.

Tabla 11. Relación del Índice Neutrófilo/linfocito elevado vs Estadio Tumoral avanzado

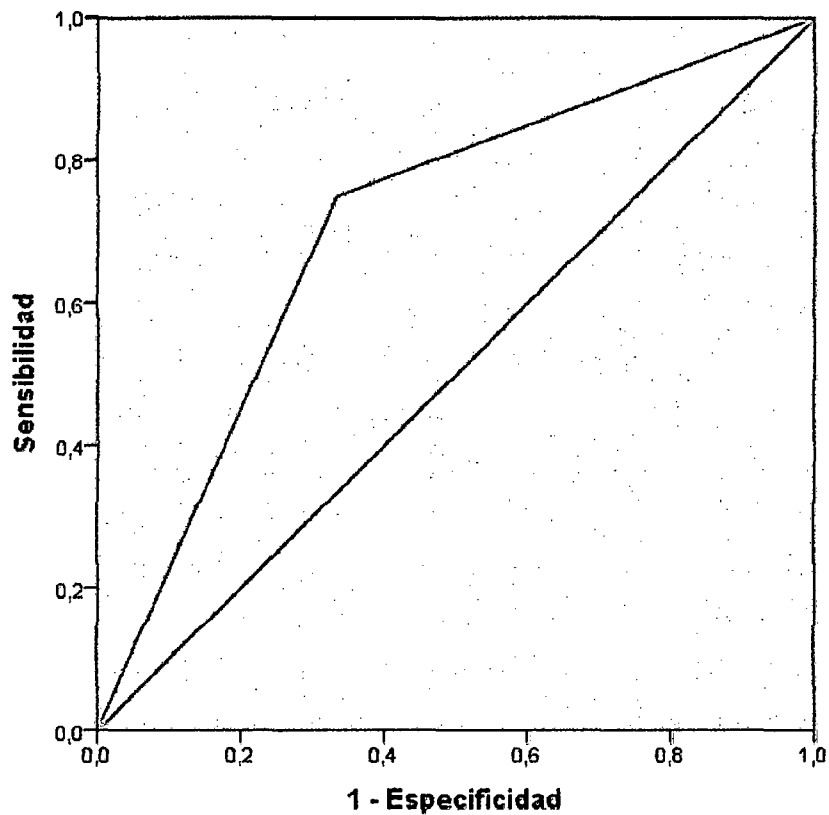
		Estadio tumoral avanzado	
		SI	NO
Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado	SI	12	6
	NO	3	9

Fuente: Base de datos

En la Tabla 11 se demuestra los valores de las variables, a partir de lo cual se obtiene lo siguiente:

- **Sensibilidad:** 80%, es decir: el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado es positiva en el 80% de los pacientes que tienen estadio tumoral avanzado.
- **Especificidad:** 60%, es decir: el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado es negativa en el 60% de los pacientes que no tienen estadio tumoral avanzado.
- **Valor Predictivo Positivo:** 67%, es decir: existe un 67% de probabilidad de que el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado se detecte en un estadio tumoral avanzado cuando el resultado de éste sea positivo.
- **Valor Predictivo Negativo:** 75%, es decir: existe un 75% de probabilidad de que el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado no se detecte en un estadio tumoral avanzado cuando el resultado de éste sea negativo.

Gráfico 4. Curva ROC (Característica Operativa del Receptor)



Gráfica 4: es la representación de la razón o ratio de verdaderos positivos (VPR = Razón de Verdaderos Positivos) frente a la razón o ratio de falsos positivos (FPR = Razón de Falsos Positivos)

El Área bajo la curva (AUC) es igual a 0.708, es decir el área se encuentra más próxima a la línea de no discriminación, por lo tanto el Índice neutrófilo/linfocito es un prueba diagnóstica con una capacidad regularmente aceptable de discriminar pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico con y sin estadio tumoral avanzado.

4.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la presente investigación los hallazgos obtenidos sobre edad y sexo en el que predominantemente se manifiesta el cáncer gástrico fueron: pacientes que tienen 63.23 años como promedio de edad y además existen más casos en varones que en mujeres siendo la relación entre ambos de 1,41 a 1. Estos valores coinciden con los valores estandarizados en investigaciones a nivel internacional, los mismos que manifiestan que el cáncer gástrico se presenta más frecuentemente en personas que sobrepasan los 60 años de edad y que la relación varón/mujer de enfermedad es de 2 a 1.¹

Tomando en cuenta la clasificación TNM propuesto por la AJCC existen 4 tipos de estadios tumorales para el cáncer gástrico: estadio I, estadio II, estadio III y estadio IV. Los valores obtenidos en este trabajo fueron de 3.3% para el estadio I, 10% para el estadio II, 40% para el estadio III y 46.7% para el estadio IV; esto es cercano a los valores obtenidos en el trabajo de Xu A-M, et al. sólo en los dos primeros estadios, ya que en este trabajo de referencia se obtuvo 5% para el estadio I y 14% para el estadio II; sin embargo, existe una diferencia relevante en los dos estadios finales, ya que en el trabajo de Xu A-M, et al.¹⁷ Los valores obtenidos fueron de 17.7% para el estadio III y 27% para el estadio IV, lo que marca una diferencia de cerca de 20 puntos porcentuales por debajo de los valores obtenidos en esta investigación. Esta importante diferencia porcentual puede explicarse en cuanto hay una marcada desigualdad en la muestra, la cual asciende a 30 pacientes para este trabajo y a 1131 pacientes para el trabajo de referencia. No obstante en la investigación de referencia, al igual que en esta investigación, los porcentajes de estadios avanzados (estadios III y IV) son superiores a los estadios tempranos (estadios I y II), lo que demostraría que este tipo de cáncer es difícilmente detectado cuando recién se está estableciendo en el cuerpo del paciente.

En cuanto al índice neutrófilo/linfocito tenemos que está elevado sólo en el 40% de los pacientes que tienen cáncer gástrico en estadio tumoral avanzado (estadio III y IV) y en aquellos pacientes que tienen cáncer gástrico en estadio temprano (estadio I y II), sólo se encuentra elevado en un 20%. Esto comparado con lo obtenido por Xu A-M et al.¹⁷ representa el doble porcentual en estadio avanzado y el triple porcentual en estadio temprano; ya que, Xu A-M et al.¹⁷ obtuvo que un 20% de los pacientes con cáncer gástrico en estadio tumoral avanzado presenta índice neutrófilo/linfocito elevado y sólo un 6% de pacientes con cáncer gástrico en estadio tumoral temprano también tiene el índice neutrófilo/linfocito elevado. Estas variaciones porcentuales salen incrementadas debido a la diferencia que existe en el tamaño muestral, siendo de 30 pacientes para este estudio y de 1131 para el estudio de referencia. Sin embargo es notable que tanto en esta investigación como en la de referencia, se coincide en que existe un mayor número de pacientes que tienen la asociación índice neutrófilo/linfocito elevado y cáncer gástrico en estadio tumoral avanzado y que la minoría de estos pacientes tiene un índice neutrófilo/linfocito elevado pero no tiene cáncer gástrico en estadio tumoral avanzado.¹⁸

El tipo de intervención quirúrgica más frecuente en nuestro estudio fue la gastrectomía subtotal distal tipo Y Roux con remoción completa de la primera y segunda estación (73,3%), es decir resección tipo D2; en comparación a los estudios de Deng Q, et al.¹⁸ que fue la gastrectomía subtotal ampliada (40.35%) y la gastrectomía subtotal tipo gastroyeyunoanastomosis (53.4%). Estos resultados difieren en la técnica quirúrgica utilizada debido a la ubicación del tumor en el estómago, ya sea proximal o distal.

En el grado de diferenciación de acuerdo a la clasificación anatomopatológica, el cáncer gástrico más frecuente es el adenocarcinoma (93.3%), este resultado concuerda con lo

establecido en diferentes bibliografías, en donde se indica que el adenocarcinoma representa más del 90% de los tumores gástricos.¹² La presencia de otras formas histológicas concuerdan con las halladas en otras investigaciones.¹⁰

Al aplicar la estadística del tipo analítica a los datos, se determina en la Tabla N° 8 que cuando se asocia las dos variables categóricas; es decir la hipótesis nula con la hipótesis alternativa, obtenemos un *p-valor* de 0.025 (*p-valor* < 0.05), esto indica que las variables muestran diferencias significativas. Por lo tanto se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa, afirmando así que el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado sí es un factor predictivo de estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero 1997 a diciembre 2014.

Utilizando dos variables continuas en nuestro estudio, referentes a si el índice neutrófilo/linfocito es igual (H_0) o distinto (H_a) en cada estadio tumoral de pacientes con cáncer gástrico, de la Tabla N° 9 obtenemos que el *p-valor* es igual a 0.025 (*p-valor* < 0.05) por lo que concluimos en que sí existen diferencias significativas entre estas dos variables, rechazando así la hipótesis nula (H_0) y afirmando que el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio es distinto en cada estadio tumoral de los pacientes.

Aplicando la prueba de U de Mann Whitney, también podemos demostrar que el Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio es distinto en cada estadio tumoral de los pacientes. Ya que con esta prueba obtenemos un *p-valor* de 0.044 (*p-valor* < 0.05), lo que indica una vez más que existen diferencias significativas entre las variables utilizadas.

Finalmente en nuestra investigación la curva de ROC (Característica Operativa del Receptor) muestra un AUC (Área bajo la curva) igual a 0.70, un valor similar a lo obtenido por Xu A-M et al, cuyo AUC fue de 0.69.^{8,18} Por lo tanto esto fortalece la utilización del NLR, ya que contribuiría a inferir el estadio tumoral en el que se encuentra un paciente con cáncer gástrico, indicaría también la progresión que tiene el tumor, esto permitiría indicar con una mayor certeza si una resección radical es apropiada para un paciente en específico, y ayudaría también a predecir el pronóstico de sobrevida del paciente como un método rápido, simple, económico, clínicamente viable y no invasivo.

CONCLUSIONES

- 1) El Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado sí es un factor predictivo de estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por Cáncer Gástrico; teniendo esta investigación un grado de significancia igual a 0.025 con un índice de confiabilidad del 95%. Además la sensibilidad de 80%, la especificidad de 60%, el Valor Predictivo Positivo de 67% y el Valor Predictivo Negativo de 75%.
- 2) El índice neutrófilo/linfocito pre-operatorio tuvo una media igual a 3.94; de los cuales el 60% tuvieron el valor del índice neutrófilo/linfocito elevado ($NLR > 2$) y el 40% tuvieron el Índice neutrófilo/linfocito no elevado ($NLR < 2$).
- 3) Los estadios tumorales post-operatorios entrados en los pacientes fueron predominantemente los estadios avanzados (estadios III y IV) en un 86.7%. Los estadios tempranos se encontraron tan sólo en el 13.3% de los pacientes estudiados.
- 4) Los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico que presentan un Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado tienen 6 veces más riesgo de presentar un estadio tumoral avanzado.
- 5) Los pacientes que padecen de cáncer gástrico tienen una edad promedio de 63,3 años y es más frecuente en varones que en mujeres (1,41/1).

SUGERENCIAS

En base a los resultados y conclusiones obtenidos en este estudio, podemos sugerir lo siguiente:

- ✦ De los resultados obtenidos puede servir como fuente para futuras investigaciones, y así fortalezcan la utilización de este índice.

- ✦ Es posible utilizar este índice en todos los ámbitos de atención a pacientes con cáncer gástrico para así obtener una base de datos de este índice y comparar con los resultados obtenidos antes de su intervención quirúrgica.

- ✦ Este trabajo servirá de fuente para otros trabajos a gran escala que permitan llegar a un consenso nacional sobre este factor predictivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA CANCER J CLIN. 2013;63(1):11-30.
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. 2012 [cited 12 december 2014]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
3. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2013 [Internet]. Ministerio de Salud - Dirección General de Epidemiología. 2013 [cited 20 december 2014]. Available from: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf.
4. González N, Fernández L, Pérez GP, Saona G, Raisler K, Torres ME, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes uruguayos de origen africano: características clínicas, endoscópicas y genéticas. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2010;40(3):206-10.
5. Ceroni M, Viñuela E, Norero E, Jarufe N, Crovari F, Escalona A, et al. PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA PERITONEAL EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO. Rev Chil Cir 2014;66(3): 283-91.
6. Donoso A, Pimentel F, Sharp A, Gellona J, Escalona A, Llanos O. Disección sub-mucosa endoscópica en cáncer gástrico incipiente. Rev Chilena de Cirugía. 2013;65(2):180-6.
7. Cornejo C, Portanova M. Estudio Comparativo de Disección Ganglionar D1 y D2 para el Cáncer Gástrico Avanzado en el Hospital Rebagliati. Rev Gastroenterol Perú. 2006;26:351-6.
8. Berral AV, Murua CM, Vega FAdl, García IH, Rosino AA, Liaño ÁDd, et al. Situación actual en el tratamiento del cáncer gástrico. REV ESP ENFERM DIG. 2012;104 (3):134-41.
9. Montenegro P, Flores L, Quintana S, Casanova L, Ruíz E, León J, et al. Tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia luego de gastrectomía y disección ganglionar D2 en pacientes con cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2013;33(1):34-8.

10. MINSA-INEN. Guía de Práctica Clínica, Cáncer Gástrico. Perú: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2011.
11. Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 Gastric Cancer 2011;14:113-23.
12. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. Gastric Cancer. 2010;13:170-6.
13. Fuentes-Pananá E, Camorlinga-Ponce M, Maldonado-Bernal C. Infección, inflamación y cáncer gástrico. Salud Pública de Méx. 2009;51(5):427-33.
14. Xiao W-K, Chen D, Li S-Q, Fu S-J, Peng B-G, Liang L-J. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. BMC Cancer. 2014;14:117.
15. Jankova L, Dent OF, Chan C, Chapuis P, Clarke SJ. 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.
16. Zhang X, Zhang W, Feng L-j. Prognostic Significance of Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. PLoS One. 2014;9(11):23-7.
17. Xu A-M, Huang L, Zhu L, Wei Z-J. Significance of peripheral neutrophil-lymphocyte ratio among gastric cancer patients and construction of a treatment-predictive model: a study based on 1131 cases. Am J Cancer Res. 2014;4(2):189-95.
18. Deng Q, He B, Liu X, Yue J, Ying H, Pan Y, et al. Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. J Transl Med. 2015;13:66.
19. Esquivel LS, Isern DG. Algunas consideraciones actuales sobre el Cáncer Gástrico Rev AMC. 2011;15(2):400-11.

20. Regino WO, Gómez MA, Castro. D. Gastric carcinogenesis. Rev Col Gastroenterol. 2009;24(3):306-20.
21. McColl KEL. Helicobacter pylori Infection. The New England journal of medicine. 2010;362(17):1597-604.
22. Ramírez AR-, Sánchez RS. Helicobacter Pylori y Cáncer Gástrico. Rev Gastroenterol Perú. 2008;28(1):258 - 66.
23. Gisbert JP, Pajares JM. Ciclooxygenasa 2 (COX-2), Helicobacter pylori y cáncer gástrico. Med Clin (Barc). 2003;120(5):189-93.
24. COELHO LG, MAGUINILK I, ZATERKA S, PARENTE JM, PASSOS MdCF, MORAES-FILHO JPP. 3rd BRAZILIAN CONSENSUS ON *Helicobacter pylori*. Arq Gastroenterol. 2013;50(2).
25. KONTUREK PC, KONTUREK SJ, BRZOZOWSKI T. Helicobacter pylori infection in gastric cancerogenesis. J Physiol Pharmacol. 2009;60(3):3-21.
26. Ramírez-Ramos A, Gilman R. Helicobacter pylori en el Perú. Lima-Perú 2004: Editorial Santa Ana S.A. 276 p.
27. MEINE GC, ROTA C, DIETZ J, SEKINE S, PROLLA JC. RELATIONSHIP BETWEEN cagA-POSITIVE Helicobacter pylori INFECTION AND RISK OF GASTRIC CANCER: a case control study in Porto Alegre, RS, Brazil. Arq Gastroenterol. 2011;48(1):41 - 5.
28. P. Correa, M. B. Piazuelo, Camargo MC. ETIOPHATOGENESIS OF GASTRIC CANCER. Scandinavian Journal of Surgery. 2006;95:218–24.
29. Alpízar-Alpízar W, Une C, Sierra R. La inflamación y su papel en el desarrollo del cáncer gástrico. Acta méd costarric. 2009;51(2):76 - 82.
30. Ferlay J; Shin HR BF, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0. IARC Cancer Base. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
31. Resende C, Thiel A, Machado JC, Ristima A. Gastric Cancer: Basic Aspects Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter. 2011;16(1):38-44.

32. BERMÚDEZ C, INSUASTY J, GAMARRA G. Grupo sanguíneo A y riesgo de cáncer gástrico en el Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga, Colombia). *Acta Med Colomb.* 2006;31(4):400-10.
33. Suwanrungruang K, Sriamporn S, Wiangnon S, Rangrikajee D, Sookprasert A, Thipsuntornsak N, et al. Lifestyle-Related Risk Factors for Stomach Cancer in Northeast Thailand. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2008;9:71-5.
34. Kim J, Park S, Nam B-H. Gastric cancer and salt preference: a population-based cohort study in Korea. *The American journal of clinical nutrition.* 2010;91(5):1289-93.
35. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, *Helicobacter pylori* infection and other risk factors. *World journal of gastrointestinal oncology.* 2010;2(9):342-7.
36. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2008;14(8):1149-55.
37. AIGE. Avances en la Gastroenterología de las Americas. In: *Gastroenterología Ald*, editor. *Cáncer gástrico.* Perú2011. p. 386.
38. SALUD. MD. *Guía Clínica CÁNCER GÁSTRICO.* Chile2010.
39. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(5):50-64.
40. México Gfd. *Diagnostico y Tratamiento delAdenocarcinoma Gástrico en Pacientes Adultos.* México CENETEC; 2010.
41. Bravo AdIT, Guerrero AH, Gallareta LFP, Cuesta JLTdl, Cueva VMVdl, Valencia. JMB. *Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. Diagnóstico. Revista de Gastroenterología de México* 2010;2(75):240-2.
42. Moncayo HL, Nieto JO, Vinueza JR, Ferro MR. *GUÍA CLÍNICA CÁNCER GÁSTRICO.* Bogotá2009.

43. Romero HE, Siancas JN. Clasificación de los Adenocarcinomas de Estómago Rev Gastroenterol Perú. 2003;23(3):199-212.
44. Washington K. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. Ann Surg Oncol 2010;17:3077-9
45. Tapia O, Villaseca M, Bellolio E, Araya JC, Roa JC. Cáncer gástrico sin compromiso ganglionar linfático (pN0): características demográfico-patológicas y factores pronósticos. Rev Med Chile. 2011;139:432-8.

ANEXOS

ANEXO N° 01

TNM - Sistema de Estadiaje TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para cáncer gástrico

Anexo 1.1. Definición categoría T, cáncer gástrico

-
- Tx** Tumor primario no puede ser evaluado.
- T0** Sin evidencia de tumor primario.
- Tis** Carcinoma in situ. Tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.
- T1** Tumor invade lámina propia, muscular mucosae o submucosa.
- T1a** Tumor invade lámina propia o muscularis mucosae.
- T1b** Tumor invade submucosa.
- T2** Tumor invade muscular propia.
- T3** Tumor penetra el tejido conectivo de subserosa, sin invasión del peritoneo o estructuras adyacentes. T3 también incluye la extensión a los ligamentos gástricos o gastrohepáticos, o al omento mayor y menor, sin perforación de peritoneo visceral que cubre a dichas estructuras.
- T4** Tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes.
- T4a** Tumor invade serosa (peritoneo visceral).
- T4b** Tumor invade estructuras adyacentes tales como bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula adrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo.

Tumor Primario (T) tomado de "7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach" elaborado por Washington K. (Ann Surg Oncol 2010).⁽⁴⁴⁾

Anexo 1.2. Definición categoría N, cáncer gástrico

-
- Nx** Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0** Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N1** Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales.
- N2** Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales.
- N3a** Metástasis en 7 - 15 ganglios linfáticos regionales.
- N3b** Metástasis de más de 15 ganglios linfáticos regionales.

Ganglios Linfáticos Regionales (N) tomado de "7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach" elaborado por Washington K. (Ann Surg Oncol 2010).⁽⁴⁴⁾

Anexo 1.3. Definición categoría M, cáncer gástrico

Mx Presencia de metástasis a distancia no puede ser evaluada.

M0 Sin metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

Metástasis Distante (M) tomado de "7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach" elaborado por

Washington K. (Ann Surg Oncol 2010). (44)

Anexo 1.4. Estadios clínicos

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estadio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estadio IIIB	T4b	N0 o N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Estadio IIIC	T4b	N2 o N3	M0
	T4a	N3	M0
Estadio IV	Ningún T	ningún N	M1

Estadio clínico del cáncer gástrico tomado de "7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach"

elaborado por Washington K. (Ann Surg Oncol 2010)

ANEXO N° 02. Ficha de Recolección de Datos

N° _____

Índice Neutrófilo/Linfocito preoperatorio elevado como factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes con Cáncer Gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, enero 1997 a diciembre 2014.

I. Datos Generales	
1.1. Número de historia clínica:	
1.2. Nombres y apellidos (Iniciales)	
1.3. Edad: años	
1.4. Sexo: M () F ()	
II. Variable Dependiente	
2.1. Estadio tumoral: 1 () 2 () 3 () 4 ()	
2.2. Avanzado: Si () No ()	
III. Variable Independiente	
3.1. Índice neutrófilo/linfocito (NLR):	
3.2. Recuento diferencial celular en hemograma:	Neutrófilos:
	Linfocitos:
IV. Intervención Quirúrgica Realizada	
Gastrectomía Subtotal distal Billroth II ()	
Gastrectomía Subtotal distal Y Roux ()	
Gastrectomía Total Ampliada ()	
V. Diagnóstico Final (Anatomopatológico):	