



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO  
FACULTAD DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA  
ESCUELA DE MEDICINA**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:**

**“Índices neutrófilo/linfocito y plaquetas/linfocitos como factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, Hospital SOLCA, Guayaquil 2009 -2020.”**

**AUTORA:**

Yuly Jackeline Arpi Torres

**TUTOR:**

Lourdes Beatriz Gonzáles Longoria Boada

**Samborondón, septiembre, 2022**

## Índice

1. CAPITULO 1 .....	1
1.1 Antecedentes científicos .....	1
1.2 Planteamiento del problema .....	4
1.3 Justificación .....	5
1.4 Objetivos.....	6
1.4.1 Objetivo general: .....	6
1.4.2 Objetivos específicos .....	7
1.5 Hipótesis de investigación .....	7
2. CAPITULO 2: MARCO TEORICO .....	7
2.1 Cáncer.....	8
2.2 Cáncer de pulmón .....	12
2.2.1 Epidemiología.....	13
2.2.2 Factores de riesgo.....	14
2.2.3 Manifestaciones clínicas.....	16
2.2.4 Tipo de tumor .....	20
2.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas .....	22
2.3.1 Estadio y diagnóstico de CPCNP .....	23
2.3.2 Tratamiento .....	25
2.4 Índices hematológicos .....	38
3. CAPITULO 3: MARCO METODOLOGICO.....	40
3.1 Diseño de Investigación.....	40
3.1.1 Lugar de investigación.....	40
3.1.2 Diseño.....	41
3.1.3 Operacionalización de variables.....	41
3.2 Población y muestra .....	46
3.2.1 Población .....	46
3.2.2 Muestra .....	46
3.2.3 Criterios de inclusión .....	47
3.2.4 Criterios de exclusión .....	47

3.3	Métodos e instrumentos.....	48
3.3.1.	Procedimiento .....	48
3.3.2.	Recursos humanos y cronograma de actividades. ....	48
3.3.3	Recursos Materiales.....	49
3.3.4	Análisis de datos .....	49
3.4	Aspectos éticos y legales.....	50
3.4.1	Aspectos legales .....	51
4.	CAPITULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	52
4.1	Análisis de resultados.....	52
4.2	Discusión de resultados.....	67
5.	CAPITULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	69
5.1	Conclusiones .....	69
5.2	Recomendaciones .....	70
	REFERENCIAS .....	71
	ANEXOS .....	1

## Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Clasificación de los principales tipos de cáncer de pulmón según los criterios de la OMS .....	21
Ilustración 2. Población y muestra obtenida. ....	52
Ilustración 3. Estadísticos descriptivos. Edad (años). ....	53
Ilustración 4. Función de supervivencia. ....	58
Ilustración 5. Sensibilidad y especificidad para los índices previos al tratamiento. ....	61
Ilustración 6. Sensibilidad y especificidad para los índices posterior al tratamiento. ....	62

## Índice de tablas

Tabla 1. Características epidemiológicas.....	54
Tabla 2. Características histopatológicas.....	56
Tabla 3. Características clínicas y terapéuticas. ....	57
Tabla 4. Tiempo de supervivencia. ....	57
Tabla 5. Índices hematológicos antes y después del tratamiento. Valores individuales.	59
Tabla 6. Índices hematológicos antes y después del tratamiento. Valores globales. ....	59
Tabla 7. Área bajo la curva para los índices previos al tratamiento.....	60
Tabla 8. Área bajo la curva para los índices posterior al tratamiento. ....	62
Tabla 9. Correlación INL antes del tratamiento/Supervivencia. ....	63
Tabla 10. Correlación IPL antes del tratamiento/Supervivencia. ....	63
Tabla 11. Correlación INL después del tratamiento/Supervivencia. ....	64
Tabla 12. Correlación IPL después del tratamiento/Supervivencia. ....	64
Tabla 13. Tasa de supervivencia en relación al punto de corte de INL. ....	65
Tabla 14. Tasa de supervivencia en relación al punto de corte de IPL. ....	66

# 1. CAPITULO 1

## 1.1 Antecedentes científicos

El cáncer de pulmón se considera el tumor maligno que más muertes produce en el mundo , por encima de otros como el cáncer de colon o cáncer de mama (1). Se ha transformado de una enfermedad rara a un problema mundial y de salud pública (2). Es uno de los tumores más frecuentes en hombres en España y fue la primera causa de mortalidad en 2006 en el sexo masculino, en ese año fue responsable de 16,859 muertes, que representaron el 27% del total de muertes producidas por tumores malignos. En las mujeres fue el tercer tumor más letal, causante de 2,624 muertes en ese mismo año (3).

Para el año 2015 en Cuba se produjeron más de 4,500 defunciones como consecuencia de neoplasias pulmonares en aproximadamente en el 85% de los afectados siendo estas de tipo histológico carcinoma de pulmón de células no pequeñas e incluían los subtipos: adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de células grandes (4). En el 2017 y 2018 fueron testigos de un estimado de 222,500 nuevos casos de cáncer de pulmón solo en los Estados Unidos, donde sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer(5).

Hoy en día, el cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte tanto en hombres como en mujeres en todo el mundo. No existe una explicación clara para su tasa de mortalidad. Sin embargo, ya se sabe que están involucrados factores genéticos y ambientales, así como el tratamiento oncológico (6). Los factores etiológicos del cáncer de pulmón se vuelven más complejos junto con la industrialización, la urbanización y la contaminación ambiental en todo el mundo. Actualmente, el control del cáncer de pulmón ha

atraído la atención mundial. Los estudios sobre las características epidemiológicas del cáncer de pulmón y sus factores de riesgo relativos han desempeñado un papel importante en la prevención terciaria del cáncer de pulmón y en la exploración de nuevas formas de diagnóstico y tratamiento (2).

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa entre el 80% y el 85% de todos los cánceres de pulmón (7). A pesar de los avances recientes en las modalidades de tratamiento, como las terapias dirigidas, la tasa de supervivencia a 5 años del CPCNP es solo del 16,6%. La mortalidad asociada con el cáncer de pulmón es una de las más altas entre los tumores malignos. Una razón del mal resultado es el hecho de que la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) se diagnostican en etapas avanzadas. La quimioterapia de combinación sistémica se ha convertido en el enfoque estándar en el tratamiento de estos pacientes. Desafortunadamente, solo se observa una respuesta objetiva en aproximadamente el 30% de los pacientes con CPCNP tratados con quimioterapia. Además, a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, la tasa de supervivencia global a 5 años se mantiene sin cambios en un 15% durante diez años (8).

La inflamación juega un papel clave en la progresión del cáncer. Varios estudios han demostrado que la inflamación sistémica elevada contribuye a la angiogénesis, invasión y metástasis de las células cancerosas. Además, se ha confirmado una asociación entre inflamación y mal pronóstico en varios cánceres. La importancia clínica y la utilidad de los marcadores inflamatorios que pueden predecir el pronóstico durante el tratamiento del cáncer están aumentando (8).

En el cáncer de pulmón, marcadores inflamatorios tales como la proteína C-reactiva (CRP), la relación de neutrófilos a los linfocitos, la

puntuación pronóstica de Glasgow, y la relación (PLR)-plaquetas a linfocitos han sido evaluadas. Entre ellos, el PLR, que se define como el recuento absoluto de plaquetas dividido por el recuento absoluto de linfocitos, es un marcador inflamatorio ampliamente estudiado. Su valor pronóstico se ha evaluado en varios tipos de cáncer, incluyendo colorrectal, de mama, de ovario, de páncreas. En el CPCNP, un PLR elevado se asocia con una supervivencia general (SG) y una supervivencia libre de progresión (SSP) deficientes. Un PLR elevado también se asoció con un mal pronóstico en pacientes con CPCNP tratados quirúrgicamente. La PLR previa al tratamiento se identificó como un factor de riesgo independiente para la metástasis cerebral del adenocarcinoma de pulmón. Cada vez se reconoce más que la inflamación está estrechamente relacionada con el desarrollo del cáncer. La inflamación puede mejorar el crecimiento tumoral, la invasión, la angiogénesis y, finalmente, la metástasis. Por tanto, los marcadores de inflamación pueden proporcionar información útil para el pronóstico. Muchos marcadores de inflamación e inmunología son repetibles, económicos y ampliamente disponibles en la práctica clínica, incluidos los recuentos de plaquetas, linfocitos, neutrófilos y proteína C reactiva. Estudios previos mostraron una asociación entre estos marcadores inflamatorios y el pronóstico en muchos tipos de cáncer. Además, en los últimos años, muchos estudios se han centrado en el papel de una relación elevada-neutrófilos a linfocitos (NLR) y la relación de plaquetas a linfocitos (PLR) en el pronóstico de diferentes poblaciones de cáncer (8).

La progresión del cáncer y su metástasis no solo dependen del tipo de células tumorales, sino que la inmunidad también juega un papel importante en estos procesos. Las células inflamatorias y las respuestas inmunitarias se han reconocido sistemáticamente como factores importantes en el pronóstico del cáncer (9).



## **1.2 Planteamiento del problema**

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la neoplasia maligna primaria más común del pulmón de lo cual los tipos más comunes son el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas. A pesar de los avances recientes en las modalidades de tratamiento, como las terapias dirigidas, la tasa de supervivencia a 5 años del CPCNP es solo del 16,6% (10). Recientemente, con el uso de enfoques innovadores adicionales, se han realizado esfuerzos para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes con cáncer. Por lo tanto, es fundamental encontrar biomarcadores que puedan orientar y ayudar a estratificar a los pacientes con CPCNP para decisiones de tratamiento específicas y predecir el pronóstico (9).

La inflamación del microambiente juega un papel fundamental en el desarrollo y la progresión de las neoplasias. Las células sanguíneas periféricas, los neutrófilos, los linfocitos, las plaquetas y los monocitos pueden agravar la proliferación, la invasión y la metástasis del cáncer. Por lo que, la inmunidad está asociada con influir en el pronóstico del cáncer. Las células inflamatorias y las respuestas inmunitarias se han reconocido sistemáticamente como factores importantes en el pronóstico del cáncer. Estudios recientes se han centrado en las relaciones de los factores inflamatorios, la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) con la supervivencia en pacientes con varios tipos de cáncer, aunque varios estudios los han encontrado como un factor pronóstico independiente para la supervivencia al cáncer, aún se necesitan investigaciones multicéntricas para verificar su asociación (8).

A pesar de haber muchas combinaciones de índices inflamatorios, como la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR), utilizadas para predecir el pronóstico de diferentes tipos de cánceres (7) incluido en paciente con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), faltan investigaciones (10), aun queda por investigar el papel de la puntuación NLR, PLR en el Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

### **1.3 Justificación**

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el cáncer de pulmón es el tercer tipo de cáncer más frecuente y la primera causa de muerte relacionada con cáncer en las Américas, con más de 324,000 nuevos casos y cerca de 262,000 muertes cada año, de acuerdo a proyecciones en el año 2030 se presentarán más de 541,000 nuevos casos y aproximadamente 445,000 muertes por cáncer en las Américas (12).

Cada año, 1 · 8 millones de personas son diagnosticadas con cáncer de pulmón y 1 · 6 millones de personas mueren como resultado de la enfermedad. Las tasas de supervivencia a 5 años varían del 4 al 17% según el estadio y las diferencias regionales (13). Siendo así el CPCNP el tipo más frecuente y el de mayor porcentaje de muertes. Para disminuir la tasa de mortalidad en este tipo de cáncer es fundamental encontrar biomarcadores que puedan orientar y ayudar a estratificar a los pacientes con CPCNP para decisiones de tratamiento específicas y pronóstico. Por lo tanto, es de gran importancia investigar el impacto pronóstico de NLR y PLR para pacientes con CPCNP.

Se eligió el Hospital SOLCA Guayaquil como centro para realizar esta investigación debido a que esta institución tiene como principales enfoques la salud y la prevención terciaria. Este hospital cuenta con gran afluencia de pacientes con cáncer de pulmón, siendo el CPCNP el más frecuente. Adicionalmente, este hospital tiene los servicios de oncología y avanzada tecnologías que facilita la aplicación de medicina de laboratorio basada en evidencia, indispensable para la realización del trabajo de investigación. El estudio incluye a pacientes que fueron diagnosticados con CPCNP desde enero del 2009 hasta diciembre del 2017 con seguimiento hasta diciembre del 2020.

Adicionalmente, este estudio se enmarca en las prioridades de MSP del Ecuador estando en la línea de investigación de neoplasias respiratorias. Esta investigación genera un nuevo conocimiento que contribuye en base a los resultados obtenidos a confeccionar y emplear estrategias para la mejor orientación pronóstica y de tratamiento en los pacientes con CPCNP del país y de todo el mundo, en tanto la difusión e implementación de la información sea la correcta.

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 Objetivo general:**

Determinar el valor pronóstico de los Índices Neutrófilo/Linfocito (INL) y Plaqueta/Linfocito (IPL) en la supervivencia de pacientes

con cáncer de pulmón de células no pequeñas, 2009-2020 en el Hospital SOLCA de Guayaquil.

#### **1.4.2 Objetivos específicos**

- Describir las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de la población estudiada.
- Determinar la media de la supervivencia total y la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas a 12, 24 y 36 meses.
- Determinar los puntos de corte para los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaquetas/linfocitos (IPL) con máxima sensibilidad y/o especificidad para el pronóstico de la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón.
- Analizar la relación entre los índices INL Y IPL con la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

#### **1.5 Hipótesis de investigación**

Índices neutrófilo/linfocito y plaquetas/linfocitos son factores pronóstico importante de supervivencia en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

## **2. CAPITULO 2: MARCO TEORICO**

## 2.1 Cáncer.

Hace cien años, el cáncer no era tan común; sin embargo, desde las últimas dos décadas, su incidencia ha aumentado de manera alarmante, probablemente debido a nuestro estilo de vida, hábitos cambiantes y una mayor esperanza de vida. El cáncer es una de las enfermedades más temidas del siglo XX y se está extendiendo aún más con una incidencia creciente en el siglo XXI. La situación es tan alarmante que una de cada cuatro personas tiene un riesgo de cáncer de por vida. En Ecuador la incidencia de cáncer es de 157,2 casos por 100.000 habitantes, El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo: en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones. Estamos constantemente expuestos a una variedad de agentes causantes de cáncer, conocidos como carcinógenos.

¿Qué es el cáncer? En pocas palabras; El cáncer es el crecimiento anormal de células. Los cánceres surgen de cualquier órgano o estructura corporal y están compuestos por células diminutas que han perdido la capacidad de dejar de crecer. Ocasionalmente, el cáncer puede detectarse “incidentalmente” mediante una prueba de laboratorio o una prueba radiológica de rutina o por una razón completamente diferente. En general, el cáncer debe alcanzar un tamaño de 1 cm o estar compuesto por 1 millón de células antes de ser detectado. En este punto, puede denominarse "masa", "crecimiento", "tumor", "nódulo", "bulto" o "lesión". Las excepciones a esta regla general incluyen los cánceres de la sangre y la médula ósea (leucemias y linfomas), que con frecuencia no producen una “masa”, pero serán evidentes en las pruebas de laboratorio. La transformación de una célula normal en una célula cancerosa probablemente no sea un evento tan crítico en la génesis del cáncer; más bien es la incapacidad de las células inmunitarias del cuerpo para identificar y destruir las células cancerosas recién formadas cuando son pocas.

El riesgo de cáncer se multiplica en aquellas personas cuyo sistema inmunitario está deprimido debido a cualquier factor, incluido el estrés crónico, la vejez, las enfermedades crónicas debilitantes, el uso previo de quimioterapia y el abuso de medicamentos como analgésicos, antibióticos y corticosteroides (14).

Las células cancerosas continúan creciendo a menos que ocurra una de estas cuatro cosas: la masa cancerosa se extirpa quirúrgicamente; usar quimioterapia u otro tipo de medicamento específico para el cáncer, como la terapia hormonal; usar radioterapia; o las células cancerosas se encogen y desaparecen por sí solas. Este último evento, aunque extremadamente raro, puede ocurrir con algunos melanomas o algunos cánceres de riñón. La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia de los enfoques convencionales se utilizan para tratar el cáncer. La cirugía fue la primera modalidad utilizada con éxito en el tratamiento del cáncer. Es la única terapia curativa para muchos tumores sólidos comunes. El determinante más importante de una terapia quirúrgica exitosa es la ausencia de metástasis a distancia y sin infiltración local. La quimioterapia es la administración de agentes citotóxicos (por vía oral o intravenosa, generalmente en combinaciones) que producen citotoxicidad tanto para las células en reposo como para las que se dividen. El objetivo de la quimioterapia contra el cáncer es evitar que las células cancerosas se multipliquen, invadan, metastaticen y maten al paciente. La quimioterapia sistémica es el principal tratamiento disponible para las enfermedades malignas diseminadas. La radioterapia es una modalidad local utilizada en el tratamiento del cáncer (15).

¿El cáncer tiene cura? La respuesta corta a esta pregunta es sí." De hecho, todos los cánceres son curables si se detectan a tiempo. Esa es la justificación

para las pruebas de detección (como mamografías, colonoscopias y exámenes de Papanicolaou). Cuando los cánceres se detectan temprano, tienden a ser más pequeños; por lo tanto, son más fáciles de extirpar quirúrgicamente o es más probable que se encojan en respuesta a la quimioterapia o la radioterapia. Cuando el cáncer está localizado, se puede extirpar totalmente mediante cirugía, pero en la mayoría de los casos es prácticamente imposible detectar el cáncer en una etapa tan temprana. La detección temprana suele ser la clave para sobrevivir a cualquier forma de cáncer (15).

El diagnóstico y el tratamiento del cáncer han avanzado mucho en los últimos 50 años. En el pasado, el cáncer, la “palabra C”, era una sentencia de muerte. Hoy podemos tratar y curar varios tipos de cáncer; sin embargo, es evidente que estos cánceres deben detectarse en una etapa temprana. Más de 7 de cada 10 niños se curan de cáncer. El cáncer testicular, el linfoma de Hodgkin y muchos casos de leucemia se pueden curar en adultos con los tratamientos actuales. La mayoría de los cánceres de piel se curan con cirugía. Además, muchos casos de cáncer de tiroides y cáncer de laringe se curan con radioterapia. Muchos otros tipos de cáncer también se curan si se detectan a tiempo; por ejemplo, el 75 % de los cánceres de mama se detectan en una etapa temprana. Por supuesto, todavía queda un largo camino por recorrer antes de que podamos curar la mayoría de los cánceres. La dificultad es que diferentes tipos de cáncer son causados por diferentes cosas, por lo que no existe una estrategia que pueda prevenirlos. También responden a diferentes tratamientos, por lo que ningún tipo de tratamiento puede curarlos a todos. Aunque podemos curar varios tipos de cáncer, es importante mantener la vigilancia sobre la detección del cáncer (15).

Algunas formas de cáncer son curables sin importar cuándo se detecten, y algunas solo son curables si se detectan en una etapa temprana. Por ejemplo, la leucemia aguda y algunos tipos de linfoma pueden curarse con quimioterapia. Ciertos linfomas, como la enfermedad de Hodgkin, requieren radioterapia para curarse. Otros cánceres comunes, como el cáncer de colon, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón y el cáncer de páncreas, son curables, pero solo si se detectan en etapas tempranas (etapa I o II) (16).

Las células cancerosas no solo tienen mutaciones que dan como resultado una expresión desregulada de oncogenes y genes supresores de tumores, sino que estos cambios dan como resultado la alteración de la expresión de cientos de genes. En cuanto a esto, tenemos varias formas de terapia "dirigida" dirigida a objetivos moleculares únicos específicos o una clase de objetivos moleculares en las células cancerosas. Con la terapia dirigida, el mecanismo de acción específico del fármaco da como resultado un aumento en su índice terapéutico. Actualmente, las dos clases principales de terapia dirigida son los inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña y los anticuerpos monoclonales (MAB). Imatinib, por ejemplo, ha tenido un éxito sorprendente como agente dirigido contra varios miembros de una clase de enzimas conocidas como tirosina quinasas, y mediante ese mecanismo, ha tenido un éxito fenomenal como tratamiento de la leucemia mieloide crónica y los tumores del estroma gastrointestinal. El tamoxifeno es una terapia dirigida al receptor de estrógeno (ER) y sigue siendo un pilar del tratamiento para los cánceres de mama con ER positivo, junto con una nueva clase de medicamentos conocidos como inhibidores de la aromatasa (16).



Los investigadores del cáncer trabajan constantemente en el desarrollo de técnicas quirúrgicas, radioterapia y quimioterapia nuevas y más eficaces. Las terapias biológicas como los MAB, las vacunas contra el cáncer y las terapias génicas son áreas activas de investigación. Existen varios medicamentos antiangiogénicos que pueden evitar que los cánceres desarrollen los vasos sanguíneos que necesitan. La investigación también busca desarrollar formas rentables de detección de los diferentes tipos de cáncer comunes para que puedan diagnosticarse lo suficientemente temprano como para curarse (16).

Evitar la destrucción inmunitaria ahora se considera un sello distintivo del cáncer, y el campo de la inmunoterapia se ha disparado con los avances recientes que demuestran una mejora en la supervivencia y una durabilidad de la respuesta en pacientes con diferentes tipos de cáncer, como el melanoma, lo que se traduce en un beneficio de supervivencia general mejorado.<sup>[5]</sup> Mencionar aquellas estrategias inmunoterapéuticas que incluyen la transferencia adoptiva de células T activadas *ex vivo*, *MAB inmunomoduladores y vacunas contra el cáncer*. Los avances en patología molecular proporcionarán los medios para identificar los objetivos y se utilizarán para subtipificar tumores y permitirán predecir la respuesta a la terapia y brindar información pronóstica (16).

## **2.2 Cáncer de pulmón**

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo. La tasa de supervivencia del cáncer de pulmón a cinco años es sólo del 15% y el cáncer de pulmón por sí solo es responsable de más muertes cada año que los cánceres de mama, páncreas, colon y próstata juntos. “*El*

*cáncer de pulmón es el segundo cáncer más común tanto en hombres como en mujeres: en los hombres, el cáncer de próstata es el más común, mientras que en las mujeres, el cáncer de mama es más común".* Aproximadamente el 14% de todos los cánceres nuevos en EE.UU. son cánceres de pulmón. La Sociedad Estadounidense del Cáncer estima que el cáncer de pulmón en EE. UU. Para 2018, alrededor de 234.000 nuevos casos y unas 154.000 muertes. El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer entre hombres (26% de todas las muertes por cáncer) y mujeres (25% de todas las muertes por cáncer) (17).

### **2.2.1 Epidemiología**

El cáncer de pulmón se presenta preferentemente en personas mayores, ya que la mayoría de las personas diagnosticadas con cáncer de pulmón tienen 65 años o más, mientras que solo una minoría de pacientes recibe el diagnóstico antes de los 45; la edad media en el momento del diagnóstico es de unos 70 años. La incidencia de cáncer de pulmón aumentó drásticamente de 1930 a 2000, alcanzando su punto máximo alrededor de 1990 en hombres y 2000 en mujeres; desde 1990 hasta hoy, la mortalidad por cáncer de pulmón en los hombres está disminuyendo y esta tendencia comenzó en las mujeres solo después de 2000-2005. El hecho de que las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón sigan disminuyendo aproximadamente dos veces más rápido que en los hombres que en las mujeres refleja en gran medida las diferencias históricas en la absorción y el abandono del tabaco (17).

Un análisis epidemiológico reciente proporcionó evidencia de que la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón se ven

marcadamente afectadas por el nivel socioeconómico de varios países. Por lo tanto, el índice de desarrollo humano específico del país se correlacionó fuertemente con la incidencia y la mortalidad por cáncer de pulmón y, en menor medida, con el Producto Interno Bruto. Entre los hombres, 22 de 38 y 30 de 36 países en el mundo mostraron tendencias decrecientes de incidencia y mortalidad, respectivamente; por el contrario, entre las mujeres, 19 de 38 y 16 de 36 países mostraron un aumento de la incidencia y la mortalidad, respectivamente. Entre las mujeres, Brasil, España y Chipre mostraron el mayor aumento de incidencia y todos los países de Europa occidental, meridional y oriental mostraron un aumento de la mortalidad. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón se correlacionan positivamente con un mayor desarrollo socioeconómico y productividad en varios países e indican que se observa una mayor disparidad en las tendencias temporales del cáncer de pulmón entre varios países (17).

### **2.2.2 Factores de riesgo**

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón. A nivel mundial, el tabaquismo por sí solo es responsable de más del 80% de todos los casos de cáncer de pulmón. En EE. UU., Para los hombres que eran fumadores actuales, en comparación con los hombres que nunca habían fumado, los riesgos relativos de muerte por cáncer de pulmón fueron de 12,2, 23,8 y 24,9 en las cohortes de los años 60, 80 y 2000, respectivamente; para las mujeres que eran fumadoras actuales, en comparación con las mujeres que nunca habían fumado, los riesgos relativos de muerte por cáncer de pulmón fueron 2,7, 12,6 y 25,6 en las cohortes de los años 60, 80 y 2000. Estas observaciones han respaldado la opinión de que las

mujeres que fuman como los hombres mueren como los hombres por cáncer de pulmón. La convergencia de los riesgos relativos para hombres y mujeres resulta de la convergencia de los patrones de tabaquismo entre hombres y mujeres desde la década de 1960. Es importante señalar que se estimó que fumar causa alrededor del 25% de las muertes entre mujeres y hombres de 35 a 70 años en los Estados Unidos. Se estimó que para hombres y mujeres de entre 25 y 79 años, la tasa de muerte por cualquier causa entre los fumadores actuales era aproximadamente tres veces mayor que entre los que nunca habían fumado; El aumento de la mortalidad entre los fumadores se debió principalmente a enfermedades neoplásicas, vasculares y respiratorias. La esperanza de vida se redujo en más de 10 años entre los fumadores actuales, en comparación con los que nunca habían fumado (18).

Otros factores contribuyen al desarrollo del cáncer de pulmón, como la contaminación del aire, la emisión de combustibles en interiores, la exposición ambiental al radón, el amianto, algunos metales como el cromo, el cadmio y el arsénico y algunos productos químicos orgánicos. Los estudios llevados a cabo tanto en Europa como en China han proporcionado evidencia de que la contaminación del aire por material particulado contribuye a la incidencia del cáncer de pulmón. Dado que estos factores de riesgo se pueden prevenir mediante iniciativas para dejar de fumar y aire limpio, es posible reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de pulmón mediante estrategias preventivas adecuadas basadas en la población (18).

Por lo tanto, es evidente que el cáncer de pulmón representa un problema médico principal y existe la esperanza de que los avances en

el tratamiento clínico de este grupo de cánceres se puedan lograr a través de mejoras en nuestra comprensión de la base molecular y la biología tumoral, particularmente a nivel de las células. que inician el proceso tumoral (8).

### 2.2.3 Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos del cáncer de pulmón dependen de la afectación locorregional o diseminación a distancia. El cáncer de pulmón es uno de los tumores que con mayor frecuencia se asocia con síndromes paraneoplásicos debido a los efectos a distancia no relacionados con metástasis. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, lo que refleja la biología del tumor, la ausencia de síntomas hasta que la enfermedad esta localmente avanzada o es metastásica y a la falta de pruebas de cribado efectivas, aproximadamente tres cuartas parte de ellos pacientes tienen uno o más síntomas en el momento del diagnóstico (19).

**Tos:** Es el síntoma más frecuente (50 – 75%), sobre todo en pacientes con carcinoma escamoso y célula pequeña, ya que estos tienden a tener un crecimiento intraluminal. Una tos con expectoración mucopurulenta suele ser característica de BAC (19).

**Disnea:** es un síntoma frecuente en el momento del diagnóstico de cáncer de pulmón (25%). Puede deberse a múltiples causas: obstrucción extrínseca o intraluminal de la vía aérea, neumonitis obstructiva o atelectasia, linfangitis, embolia tumoral, neumotórax, derrame pleural o pericárdico con taponamiento. La obstrucción parcial de un bronquio puede causar unas sibilancias localizables audibles por

el paciente o el medico en la auscultación, mientras que el estridor suele deberse a la obstrucción de grandes vías aéreas (19).

**Hemoptisis:** aparece en un 25 – 50% d ellos pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, aunque también en la bronquitis (19)

**Dolor torácico:** se presenta en un 20% de los pacientes con cáncer de pulmón. Su intensidad es variable y generalmente es mas frecuente en pacientes jóvenes. El dolor típicamente se presenta en el mismo lado del tórax que el tumor primario pulmonar. Puede deberse a la afectación mediastínica, pleural y/o de la pared torácica. También una neumonía obstructiva y el tromboembolismo pulmonar pueden causar dolor (19).

**Disfonía:** se debe a la afectación del nervio laríngeo recurrente. Suele ser por compresión ganglionar mediastínica (19).

**Síndrome de Pancoast:** suele aparecer en tumores apicales (Tumor de Pancoast) por compresión del plexo braquial. Se caracteriza por dolor en hombro y brazo, síndrome de Horner, destrucción ósea y atrofia de los músculos de la mano. Estos tumores apicales pueden ser difíciles de ver en una radiografía de tórax, por lo que en aquellos pacientes con dolor de hombro y que además se acompaña de signos de afectación neurológica debería realizarse una tomografía de tórax (19).

**Otros síntomas:** son el síndrome de vena cava inferior (disnea, ingurgitación yugular, circulación colateral y cefalea); disfagia y/o estridor, por compresión o invasión del esófago o de la tráquea

respectivamente, y signos de taponamiento cardíaco por afectación del pericardio (19).

### **Manifestaciones clínicas de metástasis extratorácicas**

Las localizaciones metastásicas más frecuentes en el cáncer de pulmón son el hígado, el hueso, las glándulas suprarrenales y el cerebro.

**Hígado:** Las metástasis hepáticas suelen ser asintomáticas. Pueden detectarse en la analítica por elevación de enzimas hepáticas, TC o tomografía por emisión de positrones (PET). Suelen dar una sintomatología muy inespecífica, como dolor en hipocondrio derecho, astenia o molestias digestivas. Cuando la enfermedad está muy avanzada puede aparecer ascitis o ictericia (19).

**Hueso:** Las metástasis óseas se presentan en un 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico, y suelen ser sintomáticas. La localización más frecuente es a nivel de los cuerpos vertebrales y habitualmente su imagen radiológica es como lesiones osteolíticas más que osteoblásticas. La PET-TC diagnostica la afectación ósea con más sensibilidad que la TC o el rastreo óseo. Deben sospecharse en todo paciente con dolor, elevación sérica de la fosfatasa alcalina y/o hipercalcemia. Si además se acompaña de disfunción motora y/o sensorial debemos descartar una compresión de medula espinal (19).

**Suprarrenal:** las glándulas suprarrenales son una localización frecuente de metástasis (hasta un 40% en autopsias). Generalmente son asintomáticas y se detectan por TC como una masa unilateral. La PET y/o la resonancia magnética (RM) son útiles para distinguir un

adenoma benigno de una masa suprarrenal maligna. El diagnóstico histológico se confirma con una punción aspiración con aguja fina (19). **Cerebro:** están presentes en el 20 – 30% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Los pacientes con metástasis cerebrales pueden presentar una gran variedad de síntomas como cefalea, vómitos, alteración del campo visual, crisis convulsivas y alteración de pares craneales. Son más frecuentes en el adenocarcinoma. La afectación o carcinomatosis meníngeas suele aparecer en etapas avanzadas de la enfermedad. Se puede diagnosticar con RM y se confirma con el estudio del líquido cefalorraquídeo por punción lumbar. Se asocia con un pronóstico infausto (19).

**Síndromes paraneoplásicos:** el cáncer de pulmón se asocia con frecuencia a síndromes paraneoplásicos. Generalmente no responden a inmunosupresores y los síntomas pueden mejorar con el tratamiento de la neoplasia de base. Los más frecuentes son el síndrome de caquexia-anorexia y la astenia. Entre los síndromes musculoesqueléticos, el más frecuente es la osteoartropatía hipertrófica. Se caracteriza por dolor articular simétrico, sobre todo tobillos, rodillas, muñecas y codos. También se puede encontrar dermatomiositis y polimiositis, que son dos formas de miopatía inflamatoria que se manifiestan como debilidad muscular. A nivel cutáneo, destacan la hiperqueratosis, la hiperpigmentación, el eritema *gyratum repens* y la acantosis *nigricans* (19).

A nivel endocrinológico, encontramos la hipercalcemia tumoral, debida a la secreción tumoral de paratohormona -like (PTH-like), calcitriol u otras citoquinas. Es más frecuente en el carcinoma escamoso. Los síntomas son anorexia, náuseas, estreñimiento, letargia, poliuria, polidipsia, confusión, deshidratación, y coma. En pacientes



sintomáticos con niveles séricos de calcio superiores a 12 se debe iniciar tratamiento con hidratación y bifosfonatos. El síndrome de Cushing se debe a la producción de hormona adrenocorticotropa y provoca debilidad muscular, pérdida de peso, hipertensión, hirsutismo, osteoporosis, hipopotasemia e hiperglucemia. Es más frecuente en el carcinoma microcítico y carcinoide de pulmón (19).

A nivel hematológico, lo más frecuente es la anemia (40% sin tratamiento, 80% con quimioterapia). puede deberse a múltiples causas, incluido el tratamiento. Un 15% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan leucocitosis, y se asocia a peor pronóstico. También podemos encontrar trombocitosis, eosinofilia y alteraciones de la coagulación que se pueden presentar como una coagulación intravascular diseminada, síndrome de Trousseau o tromboflebitis superficial migratoria, trombosis venosa profunda o tromboembolismo. Existen síndromes neurológicos como el síndrome de Eaton – Lambert, degeneración cerebelar cortical o neuropatía periférica que en general son raros (19).

#### **2.2.4 Tipo de tumor**

El cáncer de pulmón, desde los puntos de vista clínico, biológico, histológico y molecular es una enfermedad heterogénea, que tradicionalmente se ha dividido en dos grandes tipos en función de los diferentes patrones de enfermedad y estrategias de tratamiento: el de células no pequeñas o no microcítico y el de células pequeñas o microcítico (20).

En 2015, se propuso una nueva clasificación de los tumores pulmonares de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta

clasificación incorpora hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos relevantes. Esta nueva clasificación es importante porque no solo es aplicable en muestras de resección, sino también en pequeñas biopsias y material citológico. Esto es particularmente importante en vista del hecho de que alrededor del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan estadios avanzados de la enfermedad y no son aptos para la resección del tumor. Es importante señalar que esta nueva clasificación incluye también lesiones precursoras tanto de adenocarcinomas como de carcinomas de células escamosas. Para los adenocarcinomas resecados, la definición de adenocarcinoma in situ y adenocarcinoma mínimamente invasivo es importante porque identifica a los pacientes que, si se someten a una resección completa, tienen una probabilidad del 100% de supervivencia libre de enfermedad. Los principales subtipos histológicos de cánceres de pulmón malignos están representados por adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores neuroendocrinos (cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes), carcinoma de células grandes, carcinoma adenoescamoso y carcinoma sarcomatoide (17).

*Ilustración 1. Clasificación de los principales tipos de cáncer de pulmón según los criterios de la OMS*

Clasificación de los principales tipos de cáncer de pulmón según los criterios de la OMS.

<b>Adenocarcinoma (lesiones tempranas)</b>	Adenocarcinoma in situ; Carcinoma invasivo mínimo (<0,5 cm); Hiperplasia adenomatosa atípica; Adenocarcinoma in situ
<b>Adenocarcinoma avanzado</b>	Adenocarcinoma lepidico; Adenocarcinoma acinar; Adenocarcinoma papilar; Adenocarcinoma micropapilar
<b>Variantes de adenocarcinoma</b>	Adenocarcinoma mucinoso invasivo (adenocarcinoma no mucinoso y mucinoso mixto); Adenocarcinoma coloide; Adenocarcinoma fetal; Adenocarcinoma entérico
<b>Lesiones tempranas del carcinoma de células escamosas</b>	Preinvasión; Carcinoma de células escamosas in situ
<b>Tumores avanzados de carcinoma de células escamosas</b>	Queratinizante; No queratinizante; Carcinoma de células escamosas basaloide
<b>Tumores neuroendocrinos</b>	Carcinoma de células pequeñas; Carcinoma neuroendocrino de células grandes; Tumor carcinoide; Hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonares idiopáticas difusas
<b>Carcinoma de células grandes</b>	
<b>Carcinoma adenoescamoso</b>	
<b>Carcinoma sarcomatoide</b>	Carcinoma pleomórfico, de células fusiformes y de células gigantes; Carcinosarcoma; Blastoma pulmonar
<b>Carcinoma tipo glándula salival</b>	Carcinoma mucoepidermoide; Carcinoma adenoide quístico; Carcinoma epitelial-mioepitelial

### 2.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas

El cáncer de pulmón se ha convertido en la principal causa de muerte entre los cánceres en todo el mundo. Aunque el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer en los Estados Unidos, su incidencia está disminuyendo. En 2008, se esperan 215,020 casos nuevos y se prevé que 161,840 personas mueran a causa de la enfermedad en los Estados Unidos (21).

Los 2 tipos principales de cáncer de pulmón son el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y el no SCLC (NSCLC); El NSCLC representa aproximadamente el 85% de todos los casos de cáncer de pulmón. Las

variaciones regionales de incidencia reflejan directamente la prevalencia del tabaquismo; específicamente, las incidencias más bajas y altas de cáncer de pulmón se encuentran en Utah y Kentucky, donde también se encuentran la prevalencia más baja y alta de tabaquismo, respectivamente. Con la disminución de la prevalencia del tabaquismo, el cáncer de pulmón se ha vuelto más frecuente entre los exfumadores que entre los fumadores actuales. En un estudio de cohorte de más de 5000 pacientes cuyo cáncer de pulmón fue diagnosticado entre 1997 y 2002, solo el 25% eran fumadores actuales y más del 60% eran exfumadores. Aunque el consumo de cigarrillos ha alcanzado su punto máximo y ha disminuido en los Estados Unidos y varias otras áreas, ha aumentado drásticamente en las últimas dos décadas, pero aún no ha alcanzado su punto máximo en China y otros países en desarrollo. Aproximadamente dos tercios de los hombres chinos adultos son fumadores, lo que representa un tercio de todos los fumadores en todo el mundo. El consumo medio diario de tabaco por persona en China era de 10 cigarrillos en 1990, una tasa similar a la de Estados Unidos 40 años antes. Por lo tanto, el pico de muertes relacionadas con el tabaquismo aún está por llegar en China (21).

### **2.3.1 Estadio y diagnóstico de CPCNP**

Después del diagnóstico inicial de NSCLC, la estadificación TNM precisa del cáncer de pulmón es crucial para determinar la terapia adecuada. La mayoría de los pacientes con CPCNP en estadios I a II se benefician de la resección quirúrgica, mientras que los pacientes con enfermedad más avanzada son candidatos para el tratamiento no quirúrgico. La estadificación clínica convencional se realiza con mayor frecuencia con tomografía computarizada (TC) del tórax y la parte

superior del abdomen. No obstante, la TC tiene una sensibilidad limitada para la enfermedad metastásica microscópica y, con frecuencia, no puede discriminar entre los ganglios linfáticos mediastínicos que están agrandados debido a una neoplasia maligna y los que están agrandados debido a una hiperplasia reactiva benigna. Por el contrario, se ha demostrado que la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa marcada con flúor 18 tiene una mayor sensibilidad para la detección de enfermedades malignas metabólicamente activas y puede conducir a cambios en la estadificación inicial y los planes de tratamiento para el NSCLC cuando se usa en combinación con el trabajo convencional. Aunque las imágenes de PET o PET-CT son más útiles que otras modalidades de imagen para determinar el estadio ganglionar de un cáncer de pulmón, los hallazgos patológicos de la PET a menudo se confirman mediante mediastinoscopia. La mediastinoscopia o toracotomía se ha considerado el criterio estándar para la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón, que es necesaria para definir el tratamiento óptimo. La estadificación preoperatoria se está transformando mediante la integración de tecnologías más nuevas, como la ecografía bronquial endoscópica y la ecografía esofágica para guiar las biopsias. Estas tecnologías, junto con la exploración por TEP para ayudar en la localización y aumentar el rendimiento de la biopsia, podrían ofrecer complementos menos invasivos a la mediastinoscopia cervical. Sin embargo, actualmente y en el futuro previsible, la mediastinoscopia cervical sigue siendo el criterio estándar en la estadificación ganglionar preoperatoria porque proporciona una especificidad casi perfecta y una sensibilidad extremadamente alta (> 93%). En algunos centros de Europa se está desarrollando una nueva variación de la mediastinoscopia cervical, la linfadenectomía mediastínica extendida transcervical (TEMLA). En informes preliminares, TEMLA parece ser

bastante sensible (90%) pero es más invasivo; aún no está claro cómo este procedimiento invasivo se suma a lo que se puede obtener mediante la mediastinoscopia cervical convencional junto con la endoscopia bronquial endoscópica o la ecografía esofágica. Desafortunadamente, un ensayo aleatorizado reciente que comparó la mediastinoscopia cervical convencional con TEMLA se detuvo prematuramente porque se pensó que se había abordado la cuestión de la sensibilidad, dejando los datos del ensayo sin poder para comentar de manera plausible sobre el tema igualmente importante de la seguridad comparativa de estos 2 procedimientos. Debido a que TEMLA también requiere mucho tiempo (tiempo quirúrgico medio, 191 minutos; rango, 120 a 350 minutos), no se presta bien para completar la resección pulmonar en la misma sesión anestésica cuando no se encuentran ganglios linfáticos positivos (21).

### **2.3.2 Tratamiento**

La resección quirúrgica sigue siendo la opción de curación más consistente y exitosa para los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón. Para que esta opción sea factible, el cáncer debe ser completamente resecable y el paciente debe poder tolerar la intervención quirúrgica propuesta. Las cuestiones de la capacidad de resección se refieren a la estadificación preoperatoria, incluidos los estudios por imágenes y la biopsia, mientras que las cuestiones de la operabilidad se refieren a la evaluación de los factores del paciente y los enfoques quirúrgicos que minimizan el riesgo y la morbilidad quirúrgicos. De hecho, la cirugía para el cáncer de pulmón ocupa un lugar destacado en el diagnóstico, la estadificación, el tratamiento curativo y los cuidados paliativos. La estadificación sigue siendo parte integral y esencial para el tratamiento de pacientes con cáncer de

pulmón. El tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón para una posible curación se basa en lograr una resección completa (resección R0). El criterio estándar actual para la extensión de la resección pulmonar es la lobectomía para tumores resecables en pacientes que se consideran capaces de tolerar dicha resección. Este estándar se basa en los hallazgos de un ensayo controlado aleatorio prospectivo que muestra una mayor supervivencia a largo plazo y una disminución de la recidiva local en pacientes sometidos a lobectomía en comparación con aquellos sometidos a resecciones limitadas (es decir, resección en cuña o segmentectomía). Sin embargo, recientemente, varias iniciativas quirúrgicas se han centrado en ampliar la elegibilidad para la resección quirúrgica del cáncer de pulmón a pacientes en los márgenes de la operabilidad. Primero, varios informes están revisando si la lobectomía es necesaria para tumores pequeños (<2 cm) sin evidencia de diseminación a los ganglios linfáticos. Con resultados mixtos de series retrospectivas en su mayoría pequeñas, la lobectomía sigue siendo el estándar para el tratamiento quirúrgico del NSCLC, con una mortalidad operatoria del 1,3%. Si la segmentectomía o la resección en cuña pueden tratar adecuadamente los cánceres pequeños, broncoalveolares periféricos u otros cánceres de pulmón de bajo grado para prevenir la recurrencia local y mejorar la supervivencia a largo plazo, no se responderá definitivamente hasta que un ensayo aleatorizado prospectivo revise este tema. En un frente separado, los procedimientos quirúrgicos de acceso mínimo están ampliando la aplicabilidad de la resección quirúrgica a pacientes con operabilidad marginal. La lobectomía asistida por video, que es ofrecida por un número creciente de centros quirúrgicos, puede proporcionar un método menos invasivo para realizar la misma resección oncológica con una tasa de supervivencia a largo plazo similar, permitiendo así que algunos pacientes se sometan a resección que no fueron candidatos

para la toracotomía estándar debido a su morbilidad. A medida que aumenta la edad de la población general, también lo hace la edad media de los pacientes remitidos para resección quirúrgica de cáncer de pulmón. A medida que se dispone de técnicas para resecciones limitadas o menos invasivas, los pacientes en su novena década se someten cada vez más a una resección quirúrgica exitosa de sus cánceres de pulmón con una supervivencia significativa a largo plazo (21).

## **QUIMIOTERAPIA**

Cerca del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica en el momento del diagnóstico. La quimioterapia es beneficiosa como paliativo en pacientes con enfermedad metastásica localmente avanzada. La quimioterapia adyuvante generalmente está indicada para pacientes con CPCNP en estadios IIA a IIIA resecados. Aunque la quimioterapia es apropiada para muchos pacientes con cáncer de pulmón, existe la sensación de que el uso de agentes quimioterapéuticos tradicionales ha alcanzado una meseta terapéutica. Una mayor comprensión de la biología del cáncer ha revelado numerosas estrategias terapéuticas potenciales, que incluyen dirigirse al EGFR y otras vías de transducción de señales y angiogénesis (21).

### **Quimioterapia adyuvante para el CPCNP resecado en estadio temprano**



Los pacientes con cáncer de pulmón resecaado tienen un alto riesgo de recaída. Un metaanálisis realizado en 1995 utilizando datos actualizados sobre pacientes de 52 ensayos clínicos aleatorios comparó los resultados después de la cirugía sola con los resultados de la cirugía seguida de quimioterapia. Mostró un beneficio de supervivencia a 5 años de importancia marginal para los pacientes que recibieron quimioterapia a base de platino e impulsó el inicio de varios ensayos adyuvantes de cáncer de pulmón. El Ensayo Internacional de Cáncer de Pulmón Adyuvante incluyó a 1.867 pacientes con cáncer en estadios IA a IIIA resecaados. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia u observación a base de platino. A los 5 años, el beneficio absoluto de supervivencia fue del 4,1% y la reducción relativa del riesgo de muerte fue del 14% (índice de riesgo, 0,86; intervalo de confianza del 95%, 0,76 a 0,98;  $p < 0,03$ ). El Instituto Nacional del Cáncer de Canadá y el estudio intergrupar JBR.10 incluyeron 482 pacientes con cánceres en estadio IB y II completamente resecaados (excluyendo T3N0). Los pacientes en este ensayo fueron asignados al azar para recibir 4 ciclos de vinorelbina y cisplatino adyuvantes u observación sola. La supervivencia global favoreció fuertemente a los pacientes en el brazo de quimioterapia adyuvante, con un beneficio absoluto de supervivencia del 15% a los 5 años y una reducción relativa del 30% en el riesgo de muerte ( $p = 0,03$ ). El ensayo de la Adjuvant Navelbine International Trialist Association aleatorizó a 840 pacientes con CPCNP en estadio IB, II o IIIA completamente resecaado para recibir terapia adyuvante con vinorelbina y cisplatino u observación sola. Después de una mediana de seguimiento de más de 70 meses, se detectó una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, con un beneficio de supervivencia global absoluto del 8,6% a los 5 años. El ensayo Cáncer and Leukemia Group B 9633 no logró demostrar una

ventaja de supervivencia estadísticamente significativa a los 5 años. Este ensayo reclutó a 344 pacientes con CPCNP en estadio IB resecado que fueron aleatorizados para recibir 4 ciclos de paclitaxel adyuvante (PTX) y carboplatino (CBDCA) u observación sola. Sin embargo, en su mayor parte, los ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 apoyan firmemente el uso de quimioterapia después de la resección completa del cáncer de pulmón en estadios IIA a IIIA (21).

### **Tratamiento del cáncer de pulmón metastásico**

Muchos estudios de fase 3 han demostrado la superioridad de la quimioterapia sistémica sobre la mejor atención de apoyo en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado y metastásico. La quimioterapia a base de platino ha sido ampliamente aceptada como el estándar de atención. Varios ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis han sugerido la superioridad de la terapia basada en platino sobre la no basada en platino. Se han incorporado agentes como PTX, docetaxel, gemcitabina y vinorelbina en dobletes terapéuticos basados en platino y han demostrado ser igualmente eficaces (21).

### **Regímenes quimioterápicos**

Debido a las toxicidades asociadas con la quimioterapia basada en platino, los regímenes no basados en platino, en particular los regímenes basados en taxanos, han sido objeto de una intensa investigación. Un metaanálisis reciente comparó la quimioterapia basada en platino con la quimioterapia no basada en platino en pacientes con NSCLC avanzado. Este estudio analizó 37 ensayos

clínicos aleatorizados de fase 2 y 3 que compararon la quimioterapia paliativa basada en platino de primera línea en 7633 pacientes. Un aumento del 62% en la razón de posibilidades para la respuesta se atribuyó a la terapia basada en platino (razón de posibilidades, 1,62; intervalo de confianza del 95%, 1,46-1,80;  $P < 0,001$ ). La tasa de supervivencia a 1 año se incrementó en un 5% con los regímenes basados en platino (34% frente a 29%, respectivamente). No se encontró un aumento estadísticamente significativo en la tasa de supervivencia a 1 año cuando se compararon las terapias basadas en platino con los regímenes de combinación basados en la tercera generación. Los regímenes basados en platino se asociaron con aumentos significativos en la toxicidad hematológica, nefrotoxicidad y náuseas y vómitos, pero no se observaron tales aumentos en la neurotoxicidad, la tasa de neutropenia febril o la tasa de muerte por toxicidad. El estudio concluyó que, en comparación con los regímenes de combinación basados en la tercera generación, los regímenes basados en platino no dan como resultado una ventaja en la tasa de supervivencia de 1 año, pero están asociados con una mayor toxicidad. Las pautas de tratamiento más recientes de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica reflejan la creciente aceptación por parte de los oncólogos de que los dobletes sin platino brindan ventajas para ciertos pacientes. La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica permite actualmente a los oncólogos primarios decidir entre un régimen quimioterapéutico basado en platino y uno no basado en platino para el tratamiento inicial de pacientes con enfermedad en estadio IV y buen estado funcional. Actualmente, los regímenes de combinación citotóxica de 3 fármacos no tienen ninguna función en el tratamiento del NSCLC avanzado; Los ensayos clínicos han demostrado que los regímenes de combinación que constan de 3

fármacos citotóxicos producen una mayor toxicidad sin mejorar los resultados en este entorno (21).

## **TERAPIA DIRIGIDA**

La alteración de las principales vías reguladoras y de señalización celular, ya sea por sobreexpresión o variación de la secuencia genética, es un evento frecuente en el cáncer de pulmón. Estos cambios incluyen alteraciones en los receptores de tirosina quinasas (TK), como EGFR, y alteraciones en las vías de angiogénesis, apoptosis, regulación del proteasoma y control del ciclo celular, entre otros (21).

### **Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico**

En 40 a 80% de los pacientes con NSCLC, EGFR se sobreexpresa y su sobreexpresión se asocia con un mal pronóstico. Durante los últimos años, se han desarrollado varios inhibidores de EGFR que están en el dominio del receptor TK o son anticuerpos monoclonales. Gefitinib (Iressa, ZD1839; AstraZeneca, Wilmington, DE) es la primera terapia dirigida registrada y luego aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para su uso en el cáncer de pulmón. Desafortunadamente, los resultados de dos ensayos aleatorizados de fase 3 de gefitinib no demostraron un beneficio de supervivencia para gefitinib frente a placebo. El ensayo Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer fue un estudio de fase 3 aleatorizado que comparó la terapia diaria con 250 mg de gefitinib frente a placebo. Este estudio de 1692 pacientes cuyo

cáncer de pulmón era refractario a la quimioterapia no logró mostrar una mejora en el tiempo de supervivencia con el tratamiento con gefitinib, ni en la población general (mediana de mejoría, 5,6 frente a 5,1 meses, respectivamente;  $p = 0,11$ ) ni en pacientes con adenocarcinoma (mediana mejoría, 6,3 frente a 5,4 meses;  $p = 0,07$ ). Sin embargo, se demostró un beneficio en los asiáticos y en los que nunca habían fumado. El ensayo 0023 del Southwest Oncology Group, un estudio aleatorizado de fase 3 en pacientes con CPCNP en estadio IIIB, tenía como objetivo mostrar el beneficio potencial de la terapia de mantenimiento con gefitinib sobre el placebo después de la quimiorradiación y la quimioterapia de consolidación. Este estudio se cerró después de que un análisis intermedio no planificado no mostrara ningún beneficio en la supervivencia y un posible efecto perjudicial de la terapia con gefitinib a una dosis diaria de 250 mg. Erlotinib (OSI 774, Tarceva; OSI Pharmaceuticals, Melville, NY) es otro inhibidor de EFGR TK con un perfil farmacológico ligeramente diferente. Erlotinib ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de segunda o tercera línea del NSCLC. En un ensayo de fase 2 de 57 pacientes con NSCLC refractario, se administró erlotinib como monoterapia con una tasa de respuesta objetiva del 12,3% y una mediana de supervivencia de 8,4 meses. La tasa de respuesta no se correlacionó con la exposición previa a la quimioterapia, pero se observó una ventaja de supervivencia para los pacientes con toxicidad cutánea. Estos resultados fueron posteriormente confirmados por el Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá en el ensayo BR.21, que fue un estudio de fase 3 que asignó al azar a 731 pacientes que no habían respondido a la quimioterapia de primera o segunda línea con erlotinib o placebo. La tasa de respuesta general al erlotinib en comparación con el placebo fue estadísticamente significativa al 8,9% y produjo una mediana de tiempo de supervivencia de 6,7 meses en comparación con

4,7 meses en el grupo de placebo ( $p = 0,001$ ). Sobre la base de estos resultados, la FDA aprobó el uso de erlotinib para pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que no habían respondido a una ronda previa de tratamiento (21).

### **Variaciones de secuencia en EGFR y respuesta a inhibidores de EGFR-TK**

La observación de que ciertos subgrupos de pacientes, en particular las mujeres, los que nunca han fumado, los que tienen histología de adenocarcinoma y los que son de ascendencia asiática, tienen una mayor tasa de respuesta y beneficio clínico con la terapia con gefitinib y erlotinib, motivó la investigación para dilucidar el mecanismo molecular responsable de esta mayor respuesta. Tres grupos de investigación han presentado estudios que muestran una relación positiva entre la presencia de mutaciones activadoras en el dominio TK de EGFR y una respuesta clínica al gefitinib. Las variaciones de secuencia más comunes fueron deleciones en marco que resultaron en la inserción de un residuo de serina en 3 variaciones de secuencia (delE746-A750, delL747-T751insS y delL747-P753insS) en el exón 19. Otras variaciones de secuencia consistieron en una sustitución de aminoácidos dentro del exón 21 (leucina a arginina [L858R] y leucina a glutamina [L861Q]). Las variaciones de la secuencia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (L858R y delL747-P753insS) habían aumentado la actividad de TK en comparación con los receptores de tipo salvaje y eran más sensibles a la inhibición por gefitinib. Estos datos sugieren que los adenocarcinomas entre los que nunca han fumado constituyen un subconjunto distinto de cánceres de pulmón, que con frecuencia contienen variaciones de secuencia dentro del dominio TK de EGFR que están asociadas con la sensibilidad a

gefitinib y erlotinib. Sordella y col. demostraron que las variaciones de la secuencia de EGFR, como L858R y delL747-P753insS, activan selectivamente las vías antiapoptóticas mediante el aumento de la fosforilación de los efectores descendentes del EGFR, AKT1 y STAT, pero no afectan las vías de señalización extracelulares de EFGR. Postularon que la eficacia de gefitinib en cánceres de pulmón que albergan EGFR mutantes refleja tanto su inhibición de vías antiapoptóticas críticas, de las que estas células se han vuelto estrictamente dependientes, como las propiedades bioquímicas alteradas de los receptores mutantes (21).

### **Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular**

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se une a los receptores de VEGF (VEGFR) VEGFR1 (FLT1) y VEGFR2 (receptor que contiene el dominio de inserción de la quinasa) en las células endoteliales vasculares. La activación de VEGFR2 solo es necesaria y suficiente para afectar los procesos de mitogénesis, angiogénesis y permeabilidad vascular inducidos por VEGF. Los intentos anteriores de combinar la quimioterapia y la terapia dirigida en el cáncer de pulmón no han tenido éxito. De hecho, varios estudios negativos han comparado el doblete de quimioterapia estándar y la terapia dirigida (incluidos agentes como los inhibidores de EGFR, moléculas antisentido y moduladores inmunitarios) con regímenes de primera línea. Ensayo del Eastern Cooperative Oncology Group E4599 fue el primero en mostrar una ventaja de supervivencia con la adición de un agente dirigido a la quimioterapia estándar en el cáncer de pulmón. El ensayo E4599 combinó el anticuerpo monoclonal bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, CA), que se dirige al VEGF, con quimioterapia, lo que muestra tiempos de supervivencia

significativamente más largos para los pacientes con NSCLC avanzado no escamoso. Este ensayo comparó la terapia con CBDCA y PTX, el régimen quimioterapéutico más común prescrito en Norteamérica para el cáncer de pulmón, con la terapia con CBDCA, PTX y bevacizumab en 855 pacientes con NSCLC avanzado o recurrente. Los pacientes con histología de células escamosas, hemoptisis al inicio del estudio y metástasis cerebrales o aquellos que reciben terapia de anticoagulación fueron excluidos del ensayo porque estas características se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia en el ensayo de fase 2. Tanto los parámetros de respuesta como los de supervivencia fueron significativamente mejores después de la adición de bevacizumab a la quimioterapia. Se observó una tasa leve pero significativamente mayor de hemorragias graves en el grupo de quimioterapia más bevacizumab del estudio. Sobre la base de los resultados de estos ensayos, bevacizumab en combinación con quimioterapia recibió la aprobación de la FDA para su uso en el cáncer de pulmón (21).

## **RADIOTERAPIA**

El primer ensayo importante para abordar el papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento del cáncer de pulmón irreseccable fue realizado por el Grupo de Estudio de Cáncer de Pulmón de la Administración de Veteranos. Los pacientes con histología de células pequeñas y no pequeñas fueron asignados al azar para recibir RT torácica o un placebo. El tratamiento incluyó 40 a 50 Gy administrados en fracciones diarias de 1,75 a 2,0 Gy utilizando ortovoltaje o cobalto-60 RT. La supervivencia fue significativamente mayor con RT que con placebo (las tasas de supervivencia a 1 año y la mediana fueron 18,2% y 142 días con RT en comparación con 13,9% y 111 días con placebo). Después del ensayo de RT de la Veterans Administration, el tratamiento



estándar para el cáncer de pulmón inoperable localmente avanzado fue la RT sola. El Grupo de Oncología de Radioterapia (RTOG) realizó un ensayo de fase 3 para evaluar la influencia de la dosis en el resultado, comparando 40 Gy en 20 fracciones diarias, 50 Gy en 25 fracciones y 60 Gy en 30 fracciones. Las tasas de falla local fueron 48% con 40 Gy, 38% con 50 Gy y 27% con 60 Gy. Aunque las diferencias en las tasas de supervivencia no fueron significativas, 60 Gy en 30 fracciones diarias se convirtieron en el estándar de fraccionamiento de dosis de RT utilizado para el CPCNP en estadio III. La RT convencional sola resultó en una mediana de supervivencia de 10 meses y una tasa de supervivencia a 5 años del 5%. Muchos ensayos de fase 3 han confirmado que la quimioterapia basada en cisplatino más RT produce mejores tasas de supervivencia que la RT sola. Además, tanto el RTOG 9410 como un ensayo informado por Furuse et al revelaron una supervivencia significativamente mejor para la RT concurrente más quimioterapia en comparación con la terapia secuencial (21).

### **RT estereotáctico**

Las técnicas de RT estereotáctica incluyen fijación, planificación de tratamiento ultraprecisa, RT dirigida solo a la enfermedad macroscópica y dosis altas por fracción. Se utilizan para tratar pequeños tumores pulmonares (T1-2, N0, M0). En un estudio de 257 pacientes, la tasa de control local fue del 92% y la tasa de supervivencia a 5 años fue del 81% para una dosis biológicamente efectiva de 100 Gy o más. Las complicaciones pulmonares (grado, > 2) ocurrieron en el 5,4% de los pacientes (21).

## Terapia de Hadrones+

Un hadrón es una partícula subatómica (protón, neutrón o ion pesado) compuesta de quarks que está influenciada por una fuerza nuclear fuerte. Las ventajas potenciales de la RT con hadrones en comparación con la RT convencional (rayos X y electrones) incluyen una mayor efectividad biológica relativa, una mayor transferencia de energía lineal, una menor proporción de aumento de oxígeno y una excelente distribución de la dosis. Las principales desventajas de la terapia con hadrones son su complejidad y su costo extremadamente alto. Bush et al informaron de la experiencia de Loma Linda en el tratamiento de 68 pacientes con CPCNP en estadio I médicamente irreseccable con RT de protones. Entregaron 51 Gy equivalentes (GyE) en 10 fracciones diarias a los primeros 22 pacientes. Los siguientes 46 pacientes recibieron 60 GyE en 10 fracciones diarias. El control local a 3 años y las tasas de supervivencia específicas de la enfermedad fueron 74% y 72%, respectivamente. Miyamoto et al realizaron 2 ensayos que incluyeron 81 pacientes con CPCNP en estadio I que recibieron RT de iones de carbono. En el primer estudio (9303), los tumores primarios recibieron entre 59,4 y 95,4 GyE en 18 fracciones durante un período de 6 semanas. En el segundo estudio (9701), los tumores recibieron entre 68,4 y 79,2 GyE en 9 fracciones durante un período de 3 semanas. La toxicidad pulmonar de grado 3 se produjo en sólo el 3,7% de los pacientes; recurrencia local, sólo en el 23%. La tasa de supervivencia a 5 años fue del 60%. Miyamoto et al concluyeron que el control local (77%) logrado con RT de iones de carbono fue equivalente al obtenido con resección quirúrgica (21).

## 2.4 Índices hematológicos

Actualmente se ha descrito el rol importante que tiene la respuesta inflamatoria en el desarrollo de una neoplasia y cómo influye en la supervivencia de los pacientes oncológicos. Han surgido montones de evidencias que sustentan como la inflamación está estrechamente relacionada con el desarrollo y el pronóstico de un tumor (21).

La reacción inflamatoria es un factor importante en el microambiente de las células tumorales. Las células inflamatorias, quimiocinas y citocinas liberadas son responsables de la proliferación celular, angiogénesis, invasión y la metástasis. El proceso inflamatorio constante y en dependencia a su intensidad provoca como resultado linfocitopenia, neutrofilia y trombocitosis. Los linfocitos desempeñan un papel importante en las respuestas inmunitarias, y además son un factor importante en la supresión de la progresión del cáncer. Los mecanismos de la neutrofilia en la proliferación y la metástasis de un tumor incluyen la liberación de especies reactivas de oxígeno u óxido nítrico y la remodelación de la matriz extracelular. Se plantea la posibilidad de que las plaquetas participan en la reacción inflamatoria aumentando la angiogénesis o liberando factores de crecimiento (22).

Se han descrito diversos parámetros hematológicos de respuesta inflamatoria sistémica como el conteo absoluto de leucocitos, conteo absoluto de monocitos, conteo absoluto de plaquetas, Índice Neutrófilo/Linfocito (INL) e Índice Plaqueta/Linfocito (IPL) como nuevos factores independientes para establecer el pronóstico de pacientes con cáncer. La ventaja de estos es que pueden medirse con facilidad y son de bajo costo (22).

El INL es un parámetro simple que fácilmente permite determinar el estado inflamatorio de un paciente. Su utilidad ha sido demostrada en la estratificación de la mortalidad en eventos cardiovasculares adversos mayores, así como un fuerte factor pronóstico en varios tipos de cáncer e incluso como predictor y marcador de otro tipo de patologías inflamatorias o infecciosas (22).

La disminución de los linfocitos T CD4+ puede resultar en una respuesta inmune mediada por linfocitos subóptima hacia las células tumorales que se encuentran en desarrollo. Por lo tanto, la trombocitosis y la linfocitopenia se consideran marcadores de pronóstico negativo en varios tipos de cáncer y se relacionan con una respuesta deficiente en tumores sólidos. Sin embargo, un aumento en el recuento de plaquetas y una disminución del recuento de linfocitos por sí solo puede no reflejar la respuesta inflamatoria sistémica del huésped, incluida la respuesta inmune mediada y el proceso de desarrollo de una neoplasia. Por lo tanto resulta con mayor eficacia emplear el IPL, que combina el recuento de plaquetas y linfocitos, puesto que puede reflejar la información pronóstica de los enlaces de estos dos procesos, y ser un predictor más fuerte del resultado que el recuento de plaquetas o linfocitos por separado. Un IPL elevado podría indicar que existe un medio de protección para las células tumorales de la lisis por las células "*Natural Killer*", facilitando así la metástasis (23).

Diversos estudios han demostrado que el INL y el IPL están asociados con la progresión del cáncer de estómago y pueden servir como biomarcadores de pronóstico para esta enfermedad. Ahora resulta importante generar mayor cantidad de evidencia en distintas poblaciones, para considerar adoptar estos nuevos marcadores pronósticos de bajo costo, que llegarían a

tener amplia utilidad en países tercermundista en donde los recursos terapéuticos y diagnósticos son bastante limitados (24)

### **3. CAPITULO 3: MARCO METODOLOGICO**

#### **3.1 Diseño de Investigación**

##### **3.1.1 Lugar de investigación**

El presente trabajo de investigación se realizó en el Hospital SOLCA, Guayaquil. Centro de especialidad que atiende pacientes con patologías onco-hematológicas benignas y malignas. Ubicado en la Avda. Pedro

Menéndez Gilbert, junto a la Cdla, Dr. Juan Tanca Marengo, Guayaquil 090505.

### 3.1.2 Diseño

Estudio analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo, cuyo propósito fue determinar el valor pronóstico de los Índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito en la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de cedulas no pequeñas.

### 3.1.3 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICA
<b>Sexo</b>	Condición orgánica, masculina o femenina de personas, animales o plantas.	Condición orgánica que caracteriza a los pacientes como masculino y femenino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.	Masculino Femenino	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
<b>Edad</b>	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta un momento determinado	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de un paciente con CPCNP	18-39 años 40 - 49 años 50 - 65 años mayor a 65 años	Cuantitativa Continua	Media

<b>Tamaño del tumor</b>	Conjunto de las dimensiones físicas de una cosa material, por las cuales tiene mayor o menor volumen.	Conjunto de dimensiones físicas del tumor primario, por las cuales tiene mayor o menos volumen.	No aplica	Cuantitativa continua	Media
<b>Tipo histológico</b>	Descripción de una neoplasia de acuerdo a las características celulares a nivel microscópico.	Descripción de una neoplasia de acuerdo a las características celulares a nivel microscópico de una biopsia de pulmón.	Cáncer de pulmón de células no pequeñas.	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
<b>Grado de diferenciación</b>	Grado en que se diferencian la apariencia y los patrones de crecimiento de las células cancerígenas de los de células normales o sanas	Grado en que se diferencian la apariencia y los patrones de crecimiento de las células cancerígenas de los de células normales o sanas en biopsias de pacientes con CPCNP	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Indiferenciado	Ordinal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
<b>Estadío TNM al diagnóstico</b>	Sistema que se usa para describir la cantidad de cáncer y su diseminación en el cuerpo de un paciente. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) crearon este sistema y se	Sistema que se usa para describir la cantidad de cáncer y su diseminación en el cuerpo de un paciente con CPCNP. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer	IA, IB; IIA, IIB; IIIA, IIIB, IIIC; IV	Ordinal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje

	encargan de actualizarlo	(UICC) crearon este sistema y se encargan de actualizarlo.			
<b>Estadío M</b>	Estadío en el que el cáncer se ha diseminado desde el tumor primario a otras partes del cuerpo.	Estadío en el que el CPCNP se ha diseminado desde el tumor primario a otras partes del cuerpo.	M0 M1	Ordinal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
<b>Tratamiento: quimioterapia</b>	Conjunto de medidas y medios terapéuticos que se realizan con el objetivo de curar una enfermedad o reducir algunas de sus complicaciones.	Conjunto de medidas farmacológicas antitumorales que se administran con el objetivo de alcanzar una posible cura o aumentar la tasa de supervivencia en pacientes con CPCNP	No se realiza Neoadyuvante Adyuvante	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
<b>Tratamiento: radioterapia</b>	Conjunto de medidas y medios terapéuticos que se realizan con el objetivo de curar una enfermedad o reducir algunas de sus complicaciones.	Altas dosis de radiación que se administran con el objetivo de alcanzar una posible cura o aumentar la tasa de supervivencia en pacientes con CPCNP.	No se realiza Neoadyuvante Adyuvante	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje



<p><b>Tratamiento: Cirugía</b></p>	<p>Conjunto de medidas y medios quirúrgicos que se realizan con el objetivo de curar una enfermedad o reducir algunas de sus complicaciones.</p>	<p>Lobotomía pulmonar total o parcial con o sin vaciamiento de cadenas ganglionares que se realizan con el objetivo de alcanzar una posible cura o aumentar la tasa de supervivencia en pacientes con CPCNP.</p>	<p>Sí/No</p>	<p>Nominal Cualitativa</p>	<p>Frecuencia Porcentaje</p>
<p><b>Tiempo de Supervivencia</b></p>	<p>Periodo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta último control realizado o el fallecimiento</p>	<p>Periodo de tiempo en meses transcurrido desde el diagnóstico histopatológico o de la enfermedad, hasta el último control realizado o fallecimiento del paciente en un periodo de 36 meses.</p>	<p>Censurado, No censurado</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Media, Mediana, Tasa de supervivencia</p>
<p><b>INL</b></p>	<p>Índice hematológico que identifica el estado inflamatorio de un paciente.</p>	<p>Índice hematológico que identifica el estado inflamatorio de un paciente con CPCNP, obtenido a partir de un hemograma realizado hasta 7 días previo al inicio del tratamiento respectivo. Resulta de la división del conteo</p>	<p>No aplica</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Media</p>

		absoluto de neutrófilos para el conteo absoluto de linfocitos.			
<b>IPL</b>	Índice hematológico que identifica el estado inflamatorio de un paciente.	Índice hematológico que identifica el estado inflamatorio de un paciente con CPCNP, obtenido a partir de un hemograma realizado hasta 7 días previo al inicio del tratamiento respectivo. Resulta de la división del conteo absoluto de plaquetas para el conteo absoluto de linfocitos.	No aplica	Cuantitativa a continua	Media

<b>INL-IPL</b>	Índice hematológico que resulta de la asociación de los índices INL e IPL.	Índice hematológico que resulta de la asociación de los índices INL e IPL, obtenido a partir de un hemograma realizado hasta 7 días previo al inicio del tratamiento respectivo	Alto (INL e IPL con valor mayor o igual al punto de corte respectivo). Moderado (INL con valor mayor o igual al punto de corte e IPL con valor menor al punto de corte; IPL con valor mayor o igual al punto de corte e INL con valor menor o igual al punto de corte). Bajo (INL e IPL con valor menor al punto de corte respectivo)	Nominal Cualitativa	Frecuencia Porcentaje
----------------	--	---	---	------------------------	--------------------------

## 3.2 Población y muestra

### 3.2.1 Población

La población del presente estudio estuvo conformada por 2000 pacientes que son atendidos en la unidad de oncología en el Hospital SOLCA Guayaquil durante el periodo enero 2009 a diciembre 2020.

### 3.2.2 Muestra

Se escogió una muestra no probabilística por conveniencia (n=100) que incluye a todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas en dicho hospital y que cumplen con todos los criterios de inclusión y exclusión.

### **3.2.3 Criterios de inclusión**

- Edad superior a 18 años.
- Paciente con neoplasia maligna de pulmón (CIE-10: C30) que recibió tratamiento onco-específico.
- Paciente con diagnóstico, tratamiento y seguimiento realizado en el Hospital SOLCA en Guayaquil.
- Datos completos para análisis de las variables objeto de estudio. (26)

### **3.2.4 Criterios de exclusión**

- Pacientes con otro tipo de neoplasia maligna sólida o hematológica concomitante.
- Pacientes con diagnóstico de recidiva tumoral de pulmón.
- Pacientes con antecedente de infecciones crónicas activas.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con historial de consumo de corticoides.
- Pacientes con antecedentes patológicos: Síndrome de Cushing, trombocitopatía congénita, enfermedades reumatológicas, hepatopatía. (26)

### **3.3 Métodos e instrumentos**

#### **3.3.1. Procedimiento**

Se elaboró una solicitud dirigida al jefe de docencia e Investigación de SOLCA matriz Guayaquil para tener acceso a la base de datos de los pacientes de la unidad de Neumología.

Una vez identificados los pacientes acordes a los criterios de inclusión y exclusión. Se procedió a la recopilación y organización de información mediante una ficha clínica. Posteriormente se almacenaron los datos obtenidos en un documento de Excel, para el posterior análisis estadístico mediante el software SPSS

#### **3.3.2. Recursos humanos y cronograma de actividades.**

El autor es quien llevó a cabo todas las actividades necesarias para la realización del presente trabajo de investigación, bajo la guía y revisión constante por parte del tutor.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES											
#	ACTIVIDADES	2021				2022					
		ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
1	Elaboracion del anteproyecto - observaciones del tribunal	x									
2	Ajustes del anteproyecto		x								
3	Entrega final del anteproyecto			x							
4	Revision final de anteproyecto			x							
5	Recoleccion de datos				x	x	x	x			
6	Analisis de resultados y conclusiones								x		
7	Entrega del borrador final de la tesis									x	
8	Revision de tesis por docentes									x	
9	Ajustes finales de tesis									x	
10	Entrega final de tesis									x	
11	Entrega de documentos habilitados para sustentacion									x	
12	Entrega de articulo cientifico										x

### 3.3.3 Recursos Materiales

- Papel y bolígrafo.
- Impresora.
- Computadora.
- Internet.
- Programa SPSS. (26)

### 3.3.4 Análisis de datos

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes y la distribución de estas fue comparada entre los grupos mediante el test de Chi cuadrado o el test de Fisher según sea

apropiado. Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante el test t para dos muestras independiente o la prueba de Mann-Whitney según sea apropiado de acuerdo con la distribución. Se realizó análisis ROC (*Receiver operator curve*) con la determinación del área debajo de la curva para definir un valor de los índices (INL y IPL) que prediga con mayor confiabilidad la variable dependiente. Se evaluó la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y la independencia de la asociación entre los pacientes con alto INL e IPL con la mortalidad a los 36 meses por medio de regresión de Cox. Se calculó los *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC) para los factores analizados. Se determinó como estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$  para todos los análisis con un intervalo de confianza de 95%. Todos los análisis se realizarán con el programa estadístico IBM SPSS versión 24 (2016) y a partir de los resultados principales se generaron tablas y gráficos.

### **3.4 Aspectos éticos y legales**

El estudio presente fue aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo. La información obtenida fue manejada bajo absoluta confidencialidad, por lo que a cada paciente se le asignó un código numérico que permite respetar la privacidad de cada uno de los pacientes involucrados. Previo a la aprobación del encargado del área estadística y el tutor de la institución, se recopiló la información en fichas clínicas. Es importante recalcar que la realización del presente trabajo de investigación no tendrá repercusiones negativas sobre los pacientes implicados, debido a que la información para el estudio fue tomada de

las historias clínicas, razón por la cual tampoco se realiza consentimiento informado a los pacientes. Sin embargo, los datos obtenidos generaron líneas base para un adecuado abordaje.

### **3.4.1 Aspectos legales**

La investigación cumple con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos relacionados se detallan a continuación:

- Art. 350 de la Constitución de la República del Ecuador: “El Sistema de Educación Superior tiene como finalidad (...) la investigación científica y tecnológica; (...), la construcción de soluciones para los problemas del país...” (Asamblea Constituyente).
- Art. 8. Inciso f. LOES, 2010:“(...) ejecutar programas de investigación de carácter científico, tecnológico y pedagógico que coadyuven al mejoramiento y protección del ambiente y promuevan el desarrollo sustentable nacional;(Asamblea Nacional, 2010).
- Art 12, inciso d. LOES, 2010: “Fomentar el ejercicio y desarrollo de (...) la investigación científica y todos los niveles y modalidades del sistema;”
- Art. 138. LOES, 2010: “Las instituciones del Sistema de Educación Superior fomentarán las relaciones interinstitucionales entre universidades, escuelas politécnicas e institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y conservatorios superiores tanto nacionales como internacionales, a fin de facilitar la movilidad docente, estudiantil y de investigadores, y la relación en el desarrollo de sus actividades académicas, culturales, de investigación y de vinculación con la sociedad”.



## 4. CAPITULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

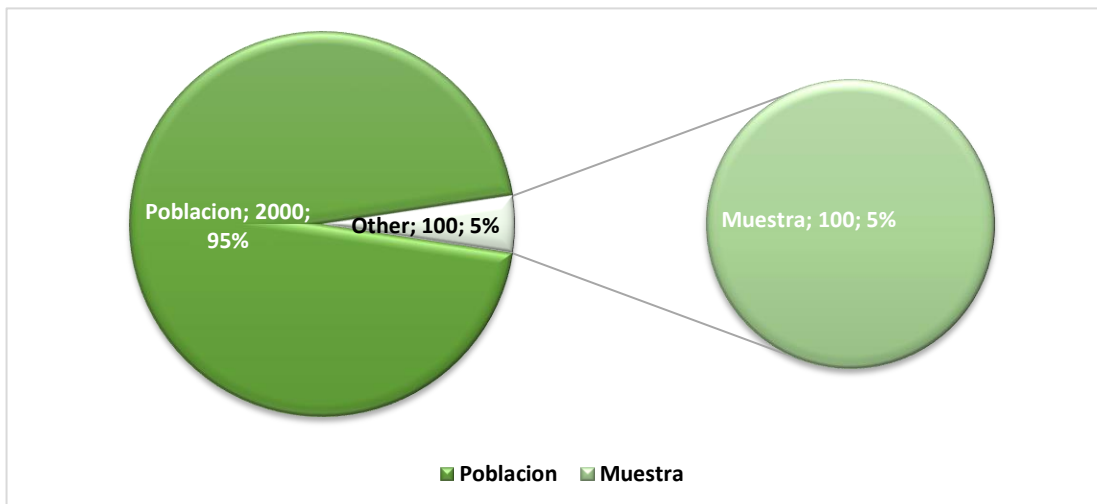
### 4.1 Análisis de resultados

Respondiendo al primer objetivo, de una población de 2000 pacientes; se obtuvo una muestra no probabilística por conveniencia (n=100) que incluye a todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cumpliendo criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados (ilustración 2).

*Ilustración 2. Población y muestra obtenida.*

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres



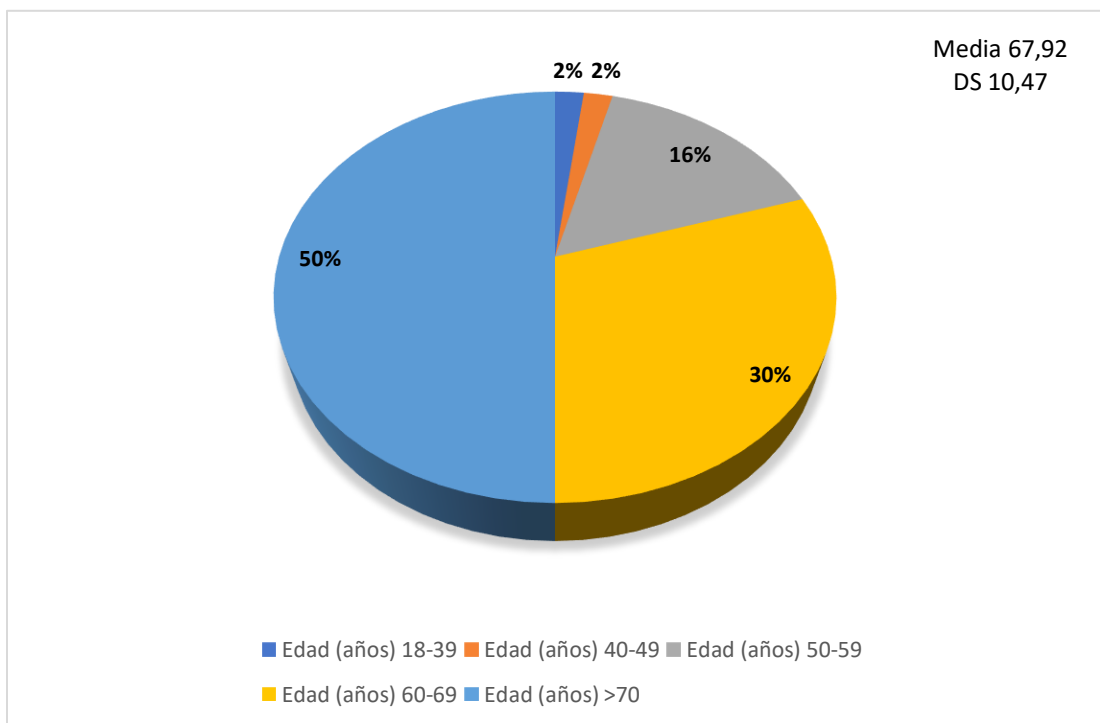
De los 100 pacientes de estudios se obtuvo que el 52% estuvo representados por el sexo masculino y el 48% por el sexo femenino; la edad media fue de 67,92 años, (DS 10,47; IC 95% (65,84; 70,00)); existiendo

predominio de la enfermedad en aquellos que tenían edad superior a 70 años, además de encontrarse igualdad de valores (2%) entre las edades de 18 a 49 años (ilustración 3). Respecto a su raza se determina que la mayor parte estuvo integrada por la denominación mestiza con el 99% y un único caso de afrodescendiente.

*Ilustración 3. Estadísticos descriptivos. Edad (años).*

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres



Referente al estado civil, se identificó la mayoría como casados 51%, seguido de solteros 23%; viudo 16%; unión libre 8%, y por último divorciados con el 2%. La educación registrada fue primaria con el 52% resultados duales para secundaria y superior 19% cada uno y ningún tipo de educación con el 10% de los casos. Respecto a la profesión se reveló predominio en quehaceres domésticos con el 41%, agricultura con el 19%, comercio 8%, docente 5%, finalmente arquitectura, ingeniería y sanidad con el 1% para cada uno de ellos. según su lugar de residencia se evidencio que los pacientes son

de guayas el 75% los demás son referidos de otros cantones/provincias como Santa Elena 8%, Los Ríos 6%, Manabí 5%, Cañar 2%, Bolívar, El Oro, Esmeraldas y Santo Domingo con el 1 % cada uno. A continuación se expone tabla 1, en donde se estratifica frecuencias y porcentajes de las características epidemiológicas

*Tabla 1. Características epidemiológicas.*

<b>Características Epidemiológicas</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Sexo</i>	Masculino	52	52,0
	Femenino	48	48,0
<i>Estado civil</i>	Casado	51	51,0
	Divorciado	2	2,0
	Soltero	23	23,0
	Unión libre	8	8,0
	Viudo	16	16,0
<i>Raza</i>	Blanco	0	0,0
	Negro	0	0,0
	Mestizo	99	99,0
	Montubio	0	0,0
	Afrodescendiente	1	1,0
<i>Lugar de residencia</i>	Bolívar	1	1,0
	Cañar	2	2,0
	El Oro	1	1,0
	Esmeraldas	1	1,0
	Guayas	75	75,0
	Los Ríos	6	6,0
	Manabí	5	5,0
	Santa Elena	8	8,0
	Santa Domingo	1	1,0
<i>Educación</i>	Ninguna	10	10,0
	Primaria	52	52,0
	Secundaria	19	19,0

	Superior	19	19,0
<i>Profesión</i>	Quehaceres Domésticos	41	41,0
	Agricultura	19	19,0
	Arquitectura	1	1,0
	Comercio	8	8,0
	Ingeniería	1	1,0
	Salud	1	1,0
	Docente	5	5,0
	Otros	7	7,0
<i>Edad (años)</i>	18-39	2	2,0
	40-49	2	2,0
	50-59	16	16,0
	60-69	30	30,0
	>70	50	50,0

---

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

En el aspecto histopatológico se obtuvo que, el tamaño tumoral >3cm se encontró en el 61% de los casos (media 5; DS 4,54; IC 95% (2,20;7,97)) y el 39% para aquellos que median <3cm (media 4; DS 4,97; IC 95% (0,34;7,46)).

Se identificaron cuatro tipos tumorales: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, escamocelular, carcinoma de células grandes; siendo el adenocarcinoma el más representativo con el 66%. El grado de diferenciación de la estirpe celular estuvo marcado por predominio del moderadamente diferenciado con el 60%. Basándose en las características tumorales y expansión en el estadio TMN todos tuvieron valores cercanos existiendo predominio del IIA con el 25%, sin embargo si existió estadio 0 pero con menor

proporción (2%). Estadio M estuvo reflejado con M1 55% y proporcionalmente M2 24% y M0 21% (tabla 2).

Tabla 2. Características histopatológicas.

Características histopatológicas		Frecuencia	Porcentaje
<i>Tamaño del tumor</i>	<3cm	39	39,0
	>3cm	61	61,0
<i>Tipo de tumor</i>	Adenocarcinoma	66	66,0
	Carcinoma de células grandes	6	6,0
	Carcinoma epidermoide	19	19,0
	Escamocelular	9	9,0
<i>Grado de diferenciación</i>	Bien diferenciado	18	18,0
	Indiferenciado	22	22,0
	Moderadamente diferenciado	60	60,0
<i>TMN</i>	0	2	2,0
	IIA	25	25,0
	IIB	12	12,0
	IIIA	14	14,0
	IIIB	14	14,0
	IIIC	4	4,0
	IV	29	29,0
	<i>Estadio M</i>	M0	21
	M1	55	55,0
	M2	24	24,0

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Referente a sus características clínicas y terapéuticos se demuestra de forma general que existió metástasis en el 79% de los casos, y para su tratamiento estuvo pautado con tres opciones acorde a su diferenciación

celular y estadio, en donde se refleja que recibieron quimioterapia el 100% de los casos, radioterapia 38/100, y cirugía 5/100. Con lo obtenido se realizó el desglose del tiempo de supervivencia en rangos de 6,12,24 y 36 meses (tabla 3), teniendo que el 54% sobrevive de 12 a 36 meses siendo en este rango el periodo de 12 meses el predominante con el 20% y por último el 46% de la población general sobrevive solo 6 meses (tabla 4).

Tabla 3. Características clínicas y terapéuticas.

<b>Características clínicas y terapéuticas</b>	<b>Frecuencia</b>		<b>Porcentaje</b>
		<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
<i>Metástasis</i>	Si	79	79,0
	No	21	21,0
<i>Tratamiento</i>			
<i>Quimioterapia</i>	Si	100	100,0
	No	0	0,0
<i>Radioterapia</i>	Si	38	38,0
	No	62	62,0
<i>Cirugía</i>	Si	5	5,0
	No	95	95,0
<i>Tiempo de supervivencia</i>	6	46	46,0
	12	19	19,0
	24	20	20,0
	36	15	15,0

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Tabla 4. Tiempo de supervivencia.

Tiempo (meses)	Frecuencia	Porcentaje	Media	Desv. Estand	IC del 95%
6	46	46,0	12,152	10,788	(8,94;15,35)
12	19	19,0	11,908	9,900	(7,13;16,67)
24	20	20,0	12,619	10,517	(7,69;17,54)
36	15	15,0	13,011	10,981	(6,92;19,09)

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

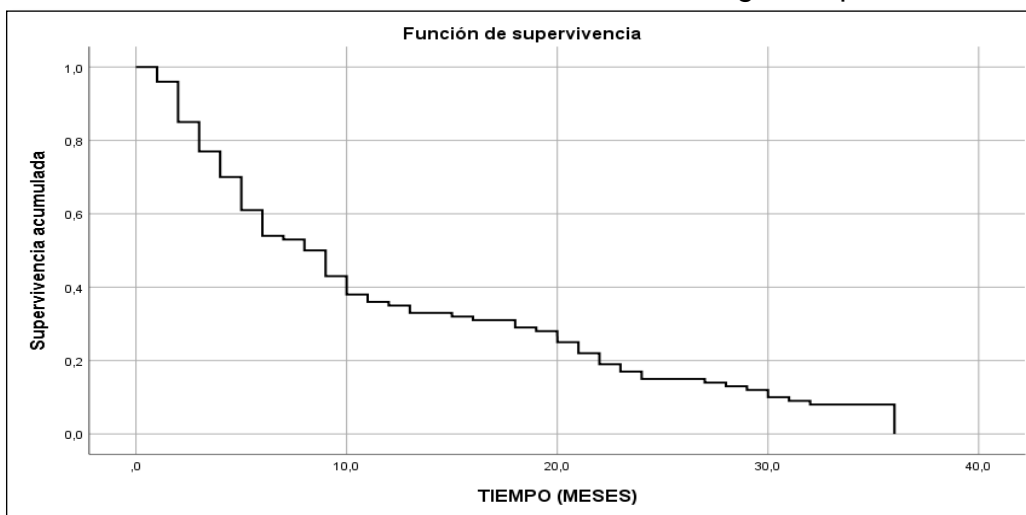
Cumpliendo con el segundo objetivo se evidencia la supervivencia que existió en el 100% (0,1) integrantes del estudio con un máximo de 36 meses (media 12,33; DS 1,08; IC 95% (10,19;14,46)) (ilustración 4), conformado solo por el 15% (media 13,011; DS 10,981; IC 95% (6,92;19,09)).

*Ilustración 4. Función de supervivencia.*

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Haciendo referencia a los índices hematológicos aplicados tenemos la



estratificación del índice neutrófilo/linfocito (INL) y la índice plaqueta/linfocito (IPL); en valores previos y posteriores al tratamiento en las cuales se

observaron discretas variaciones en las medias enfatizando en su descenso en ambos casos; sin embargo se muestra que no es estadísticamente significativo el INL antes/INL después del tratamiento ( $p > 0,05$ ), a diferencia del IPL antes/ IPL después del tratamiento el cual es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). (tabla 5,6).

Tabla 5. Índices hematológicos antes y después del tratamiento. Valores individuales.

	Media	N	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
INL antes	3,9253	100	2,596	,259
INL después	3,3932	100	2,824	,282
IPL antes	354,536	100	194,967	19,496
IPL después	283,920	100	193,340	19,334

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Tabla 6. Índices hematológicos antes y después del tratamiento. Valores globales.

	Media	Desv. Estándar	Desv. Error promedio	IC 95%		t	gl	Sig.bilateral
				Inferior	Superior			
INL antes- INL después	,532	3,469	,3469	-,156	1,220	1,53	9 9	,128
IPL antes- IPL después	70,61 5	206,537	20,653	29,634	111,597	3,41	9 9	,001

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.



**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Cumpliendo con el tercer objetivo; se realizó mediante la curva ROC los puntos de cortes para los índices con máximos de sensibilidad y especificidad tomando como referencia el tiempo de supervivencia <36 meses y  $\geq$  36 meses los cuales fueron: INL antes del tratamiento 3,3 con sensibilidad del 63% y especificidad del 53%. IPL antes del tratamiento 227.388 con sensibilidad del 50% y especificidad del 33%; (ilustración 5). El área bajo la curva para ambos índices se vio reflejada menor a 0,5 lo que presume ser aceptada la hipótesis nula (tabla 7)

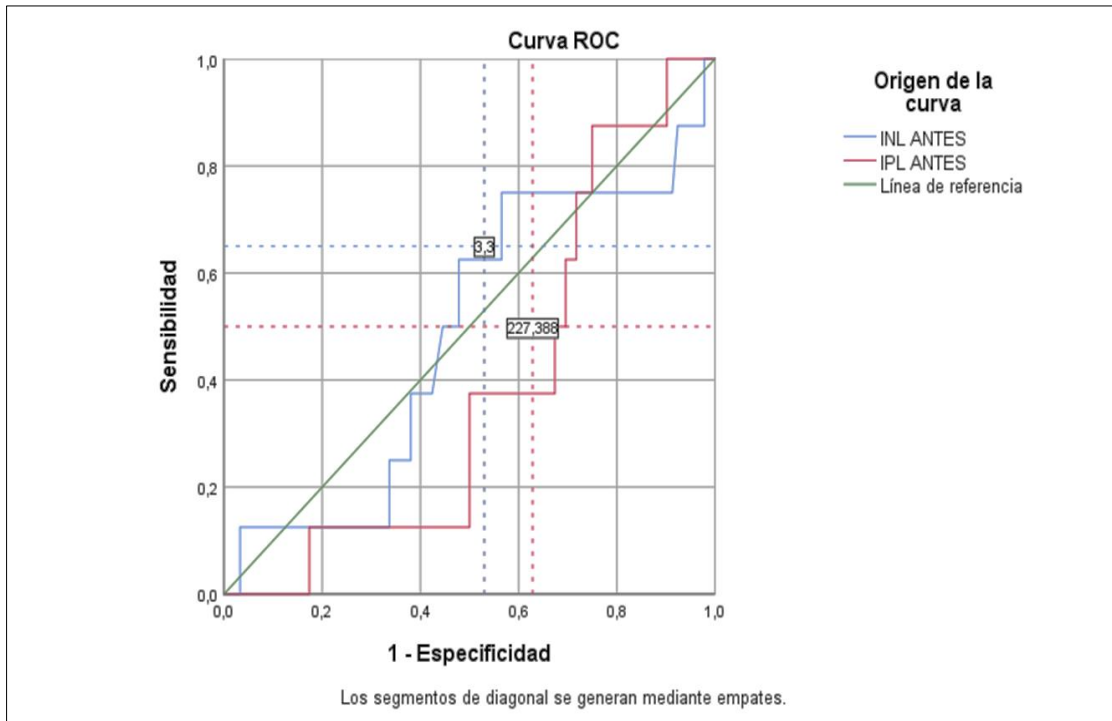
*Tabla 7. Área bajo la curva para los índices previos al tratamiento.*

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	IC95%	
				Límite inferior	Límite superior
INL antes	,484	,108	,884	,274	,695
IPL antes	,386	,083	,286	,224	,548

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Ilustración 5. Sensibilidad y especificidad para los índices previos al tratamiento.

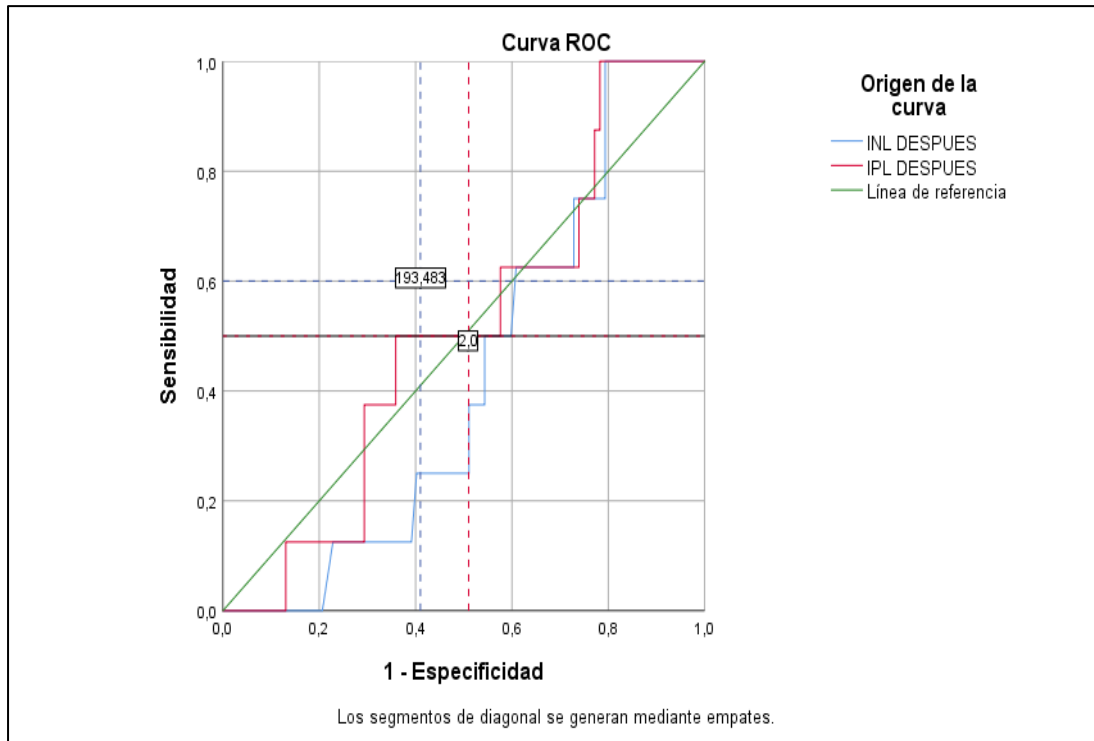


**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Seguidamente se obtuvo los puntos de cortes para: INL después del tratamiento 2,0 con sensibilidad del 50% y especificidad del 46%. IPL después del tratamiento 193,483 con sensibilidad del 63% y especificidad del 41% (ilustración 5). El área bajo la curva para ambos índices fue igual o menor a 0,5 lo que presume ser aceptada la hipótesis nula (tabla 8)

Ilustración 6. Sensibilidad y especificidad para los índices posterior al tratamiento.



**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Tabla 8. Área bajo la curva para los índices posterior al tratamiento.

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
INL después	,427	,078	,493	,274	,579
IPL después	,507	,092	,949	,326	,688

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Cumpliendo con el cuarto objetivo del estudio; se realizó correlación de Pearson entre INL/Supervivencia, e IPL/Supervivencia antes y después del

tratamiento, obteniéndose que existe correlación fuertemente negativa entre IPL antes del tratamiento/Supervivencia ( $p=0,02$ ); INL después del tratamiento/Supervivencia ( $p=0,000$ ); IPL después del tratamiento/Supervivencia ( $p=0,000$ ) (tabla 9,10,11, 12)

Tabla 9. Correlación INL antes del tratamiento/Supervivencia.

Correlación		INL antes	Supervivencia
INL antes	Correlación de Pearson	1	,034
	Sig. (bilateral)		,738
	N	100	100
Supervivencia	Correlación de Pearson	,034	1
	Sig. (bilateral)	,738	
	N	100	100

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Tabla 10. Correlación IPL antes del tratamiento/Supervivencia.

Correlación		Supervivencia	IPL antes
Supervivencia	Correlación de Pearson	1	-,232*
	Sig. (bilateral)		,020
	N	100	100
IPL antes	Correlación de Pearson	-,232*	1
	Sig. (bilateral)	,020	
	N	100	100

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Tabla 11. Correlación INL después del tratamiento/Supervivencia.

	Correlación	Supervivencia	INL después
Supervivencia	Correlación de Pearson	1	-,439**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	100	100
INL después	Correlación de Pearson	-,439**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	100	100

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Tabla 12. Correlación IPL después del tratamiento/Supervivencia.

	Correlación	Supervivencia	IPL después
Supervivencia	Correlación de Pearson	1	-,425**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	100	100
IPL después	Correlación de Pearson	-,425**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	100	100

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

Aplicando los puntos de corte para los índices posteriores al tratamiento, se obtiene que la tasa de supervivencia a los 24 meses es superior en pacientes con INL menor al punto de corte (40,48%) en comparación a los de INL alto que presentaron un (5,17%); seguidamente se presenta la tasa de supervivencia a los 36 meses también fue superior en pacientes con INL menor al punto de corte (23,81%) en comparación a los de INL alto que presentaron un (8,62%) ( $p > 0,05$ ) (tabla 13).

Tabla 13. Tasa de supervivencia en relación al punto de corte de INL.

Supervivencia	INL ≤ 2,0 (N=42)					INL > 2,0 (N=58)				
	(n)	(%)	Mediana	DS	*p	(n)	(%)	Mediana	DS	*p
			23,8	11,8	10,4			62,0		
6	10	1	6	8	0,30	36	7	3,42	2,85	0,13
			11,9	12,5	10,6			24,1	11,9	
12	5	0	3	8	0,38	14	4	1	9,90	0,24
			40,4	12,6	10,5			12,4	10,8	
24	17	8	2	2	0,35	3	5,17	2	1	0,39
			23,8	13,0	10,9			13,3	11,4	
36	10	1	1	8	0,50	5	8,62	8	9	0,40
			12,3	10,8				12,2	10,8	
TOTAL	42	100	3	8	0,42	58	100	3	1	0,43

Nota: \*p = valor de p

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

En los puntos de corte registrados para IPL se obtuvo que la tasa de supervivencia a los 24 meses es del 42,5% para IPL menor al punto de corte, y del 5% para IPL mayor al punto de corte, también existió porcentaje superior para la supervivencia a los 36 meses mostrándose IPL menor con el 25% a diferencia del IPL mayor con el 8,33% ( $p > 0,05$ ) (tabla 14)

Tabla 14. Tasa de supervivencia en relación al punto de corte de IPL.

Supervivenci a	IPL ≤ 193 (N=40)					IPL > 193 (N=60)				
	(n)	(%)	Medi a	DS	*p	(n)	(%)	Medi a	DS	*p
			12,3	10,5				12,1	10,7	
6	10	25	0	3	0,46	36	60	5	9	0,46
			12,5	10,6				17,7	11,9	
12	3	7,5	3	8	0,38	16	8	1	9,90	0,24
			12,9	10,7				12,2	10,4	
24	17	42,5	0	6	0,29	3	5	7	7	0,42
			13,0	10,9				13,2	11,4	
36	10	25	1	8	0,50	5	8,33	5	2	0,43
			12,7	10,9				12,1	10,7	
TOTAL	40	100	3	2	0,34	60	100	5	9	0,27

Nota: \*p = valor de p

**Fuente:** Base estadística del Hospital SOLCA Guayaquil.

**Elaboración:** IRM Yuly Arpi Torres

El tiempo de supervivencia total se vio reflejado con discreta superioridad en IPL con punto de corte bajo ( $12,73 \pm 10,92$ ) en comparación a IPL alto que obtuvo ( $12,15 \pm 10,79$ ), sin embargo en ambos casos sus valores estadísticos fueron ( $p > 0,05$ ) lo cual no es significativo, de manera similar ocurrió en INL con punto de corte bajo ( $10,33 \pm 10,88$ ) en contraste con INL alto ( $12,23 \pm 10,81$ ), en ambos casos sus valores no son estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ).

## 4.2 Discusión de resultados

De los 100 pacientes del estudio, el 52% correspondió al sexo masculino; la edad media fue de 67-92 años, y el tipo de tumor mas frecuente fue el adenocarcinoma con el 66%. En el estudio realizado por Nakaya et al, observo también que el sexo masculino fue el más frecuente, sin embargo la edad media al diagnóstico fue de 69 años y el tipo histológico más frecuente fueron los tumores no escamosos (25). Otro estudio realizado por Khunger et al, coincidió con el presente estudio donde predomino el sexo masculino así como el adenocarcinoma, con una media de edad de 67 años.(26). Zer et al y Ksienski encontraron en sus estudios que el sexo femenino fue el más afectado con predominio en el primero de adenocarcinomas, con una media de 63,9 años y en el segundo el más frecuente fueron los tumores no escamoso(28).

Los puntos de cortes del INL fue de 2,0 e IPL fue de 193,48 en el presente estudio. Según Platini et al, el punto de corte fue de 5 para INL y 200 para IPL (29). En otro estudio Tong et al, los puntos de corte fueron para INL 3,57 y para IPL 147 (30).

Índice neutrófilo linfocito antes del tratamiento 3,3, IPL antes del tratamiento 227.38; obteniéndose que existe correlación fuertemente negativa entre IPL antes del tratamiento/Supervivencia ( $p=0,02$ ). Para Liu et al, el INL



alta antes del tratamiento se relacionó con supervivencia deficiente (83,3%  $p < 0,001$ ) al igual que IPL (57,6%  $p < 0,001$ ) (31). Sin embargo Nakaya et al, INL menor a 3 antes del tratamiento fue de 3,4 meses y aquellos mayores a 3 fue de 2,9 meses ( $p = 0,484$ ). INL menor a 3 después del tratamiento fue de 5,3 meses y aquellos mayores a 3 fue de 2,0 meses ( $p = 0,005$ ) (25). En cambio para Bagley et al, un  $INL \geq 5$  fue de 8,4 meses  $p = 0,002$ ) (32).

La supervivencia del 54% de pacientes fue entre 12 a 36 meses siendo en este rango el periodo de 12 meses el predominante con el 20% y por último el 46% de la población general sobrevive solo 6 meses. Vera et al, determinó en su estudio que la supervivencia a los 12 meses es de 62,6%; a los 36 meses es de 48,7%, y a los 60 meses es de 10,3% mostrando una tendencia de menor supervivencia a los 5 años (33). En lo estudiado por Banna et al, la mediana de supervivencia global fue de 8,0 meses (34).

El tiempo de supervivencia total se vio reflejado con discreta superioridad en IPL con punto de corte bajo ( $12,73 \pm 10,92$ ), de manera similar ocurrió en INL con punto de corte bajo ( $10,33 \pm 10,88$ ) en ambos casos sus valores no son estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ). Con lo indicado por Diem et al, INL elevado se asocia con una peor supervivencia (IC 95% 1,78 – 7,46,  $p < 0,001$ ) (35). Para Zhang et al, IPL elevada se relacionó con supervivencia general inferior (IC 95% 1,51 – 2,01;  $p < 0,001$ ) (36). Liu et al, indica que un punto de corte y área bajo la curva de 0,83 se asocia con la supervivencia general (37).

## **5. CAPITULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 Conclusiones**

Bajo el respectivo análisis se concluye que el CPCNP es un problema de salud pública a nivel de hospitales de especialidad, dado la alta letalidad de la enfermedad. Hay mayor predominancia en varones que en mujeres, así como el diagnóstico de enfermedad avanzada metastásica y localmente avanzada en la mayor parte de pacientes.

Fue notable el decaimiento progresivo de la tasa de supervivencia de los pacientes con CPCNP de la población analizada, durante el periodo de seguimiento establecido.

A pesar de haber obtenido los puntos de corte para el INL e IPL, no demostraron tener buena confiabilidad, puesto que se obtenía algo de sensibilidad a costas de la disminución de la especificidad. No obstante, al realizar el análisis de supervivencia acorde a un punto de corte preestablecido para los índices hematológicos, se demostró que son factores que permiten estimar el pronóstico de la supervivencia de un paciente con CPCNP.

El análisis de la supervivencia realizado con el INL demostró tener una mayor significancia estadística en comparación al IPL. Si bien es cierto que la

combinación de ambos índices aumenta la significancia estadística a la obtenida con el IPL por sí solo, resulta que no es superior a la que ofrece el INL por sí solo como factor pronóstico de supervivencia.

Así mismo, se destaca que INL previo al tratamiento fue factor pronóstico independiente de los pacientes con CPCNP que se sometieron a quimioterapia. El INL previo al tratamiento se puede usar como un método nuevo y conveniente para predecir las tasas de supervivencia de los pacientes con CPCNP.

## **5.2 Recomendaciones**

- El presente estudio representa un punto de partida para el desarrollo de investigaciones con respecto a factores pronósticos de bajo costo como lo son los índices hematológicos en pacientes con CPCNP.
- Se sugiere el empleo de índices hematológicos, específicamente el INL como una herramienta adicional que permite estimar el pronóstico de un paciente con CPCNP de nuestra población.
- Es importante la realización de estudios con un mayor periodo de seguimiento.
- Es importante la realización de estudios prospectivos a gran escala que permita el establecimiento de una línea base epidemiológica para el desarrollo de planes de prevención, diagnóstico, intervención y tratamiento oportunos en este tipo de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Hernández-Casola T, Pérez-Morales Y, Trujillo-Tirado T. Elevada supervivencia en paciente con cáncer de pulmón avanzado tratada con Vaxira. 2020;26(1):e1125.
2. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am. julio de 2016;25(3):439-45.
3. Arnedillo A, Merino M. Epidemiología del cáncer de pulmón en el ámbito de neumosur. Rev Esp Patol Torácica. 2017;29(2):5-12.
4. Cabo García A, Del Campo Mulet E, Rubio González T, Nápoles Smith N, Columbie Reguifero JC. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología. MEDISAN. abril de 2018;22(4):394-405.
5. Zimmerman S, Das A, Wang S, Julian R, Gandhi L, Wolf J. 2017-2018 Scientific Advances in Thoracic Oncology: Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. mayo de 2019;14(5):768-83.
6. Romaszko AM, Doboszyńska A. Multiple primary lung cancer: A literature review. Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ. mayo de 2018;27(5):725-30.
7. Yang N, Han X, Yu J, Shu W, Qiu F, Han J. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score and neutrophil-to-lymphocyte ratio are novel significant prognostic factors for patients with small-cell lung cancer undergoing chemotherapy. J Cancer Res Ther. septiembre de 2020;16(5):1134-9.

8. Liu D, Huang Y, Li L, Song J, Zhang L, Li W. High neutrophil-to-lymphocyte ratios confer poor prognoses in patients with small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 21 de diciembre de 2017;17(1):882.
9. Guo Y, Shi D, Zhang J, Mao S, Wang L, Zhang W, et al. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score is a Novel Significant Prognostic Factor for Patients with Metastatic Prostate Cancer Undergoing Cytoreductive Radical Prostatectomy. *J Cancer*. 2019;10(1):81-91.
10. Shen XB, Zhang YX, Wang W, Pan YY. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score in Patients with Small Cell Lung Cancer Before First-Line Treatment with Etoposide and Progression-Free Survival. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 29 de julio de 2019;25:5630-9.
11. Álvarez Matos D, Nazario Dolz AM, Romero García LI, Castillo Toledo L, Rodríguez Fernández Z, Miyares Peña MV, et al. Caracterización de los pacientes operados de cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Rev Cuba Cir [Internet]*. junio de 2020 [citado 18 de septiembre de 2022];59(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-74932020000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-74932020000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
12. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Cáncer de pulmón en las Américas [Internet]. 2014. Disponible en: <https://paho.org/hq/dmdocuments/2014/OPS-Nota-Informativa-Epi-Cancer-Pulmon-2014.pdf#:~:text=%20En%20Norteamérica%2C%20casi%20la%20mitad%20de%20los,Norteamérica%20que%20en%20América%20Latina%20y%20el%20Caribe.>

13. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet Lond Engl.* 21 de enero de 2017;389(10066):299-311.
14. Poljsak B, Dahmane R, Levec T, Starc A. Cancer Etiology: A Metabolic Disease Originating from Life's Major Evolutionary Transition? *Oxid Med Cell Longev.* 10 de agosto de 2019;2019:1-16.
15. Nacarelli T, Lau L, Fukumoto T, Zundell J, Fatkhutdinov N, Wu S, et al. NAD<sup>+</sup> metabolism governs the proinflammatory senescence-associated secretome. *Nat Cell Biol.* marzo de 2019;21(3):397-407.
16. Brash DE, Heffernan TP, Nghiem P, Cho RJ. Carcinogenesis: UV Radiation. En: Farage MA, Miller KW, Maibach HI, editores. *Textbook of Aging Skin [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 887-902. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6\\_56](https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6_56)
17. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers.* 27 de julio de 2018;10(8).
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* enero de 2018;68(1):7-30.
19. Expósito FN, González JLL, Castillo C, Losada C, Soto MÁM. Cáncer de pulmón no microcítico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 1 de abril de 2017;12(31):1811-24.
20. Rodríguez J, García O, Salcedo S, Rosell I, Pons L. Caracterización clínica, tomográfica e histopatológica de pacientes con cáncer de pulmón. *MEDISAN [Internet].* 11 de diciembre de 2018 [citado 17 de septiembre de 2022];22(9). Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/2065>

21. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* mayo de 2008;83(5):584-94.
22. Cho Y, Kim JW, Yoon HI, Lee CG, Keum KC, Lee IJ. The Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy. *J Clin Med.* 3 de diciembre de 2018;7(12):E512.
23. Liu H, Wu Y, Wang Z, Yao Y, Chen F, Zhang H, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictor of response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* diciembre de 2013;5(6):783-9.
24. Yao JJ, Zhu FT, Dong J, Liang ZB, Yang LW, Chen SY, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced nasopharyngeal carcinoma: a large institution-based cohort study from an endemic area. *BMC Cancer.* 8 de enero de 2019;19(1):37.
25. Nakaya A, Kurata T, Yoshioka H, Takeyasu Y, Niki M, Kibata K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(4):634-40.
26. Khunger M, Patil PD, Khunger A, Li M, Hu B, Rakshit S, et al. Post-treatment changes in hematological parameters predict response to nivolumab monotherapy in non-small cell lung cancer patients. *PloS One.* 2018;13(10):e0197743.
27. Zer A, Sung MR, Walia P, Khoja L, Maganti M, Labbe C, et al. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Absolute Neutrophil Count With Outcomes With PD-1 Axis Inhibitors in Patients With Advanced Non-

Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. septiembre de 2018;19(5):426-434.e1.

28. Ksienski D, Wai E, Alex D, Croteau N, Freeman A, Chan A, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for advanced non-small cell lung cancer patients with high PD-L1 tumor expression receiving pembrolizumab. Transl Lung Cancer Res. 2021;10(1):355-67.
29. Platini H, Ferdinand E, Kohar K, Prayogo SA, Amirah S, Komariah M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Mex). 8 de agosto de 2022;58(8):1069.
30. Tong YS, Tan J, Zhou XL, Song YQ, Song YJ. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. J Transl Med. 31 de octubre de 2017;15(1):221.
31. Liu N, Mao J, Tao P, Chi H, Jia W, Dong C. The relationship between NLR/PLR/LMR levels and survival prognosis in patients with non-small cell lung carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. Med Baltim. 2022;101(3):e28617.
32. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer Amst Neth. abril de 2017;106:1-7.
33. Vera Agreda MMM. Índice de inmunidad- inflamación sistémica elevado como predictor de sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer



pulmonar [Internet] [Tesis doctoral]. [Perú]: Universidad Privada Antenor Orrego; 2022 [citado 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/9028>

34. Banna GL, Cantale O, Muthuramalingam S, Cave J, Comins C, Cortellini A, et al. Efficacy outcomes and prognostic factors from real-world patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line chemoimmunotherapy: The Spinnaker retrospective study. *Int Immunopharmacol.* septiembre de 2022;110:108985.
35. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer Amst Neth.* septiembre de 2017;111:176-81.
36. Zhang N, Jiang J, Tang S, Sun G. Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* agosto de 2020;85:106677.
37. Liu J, Li S, Zhang S, Liu Y, Ma L, Zhu J, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal.* 8 de julio de 2019;33(8):e22964.



Anexo 2.

Guayaquil, 07 de Junio de 2021

Dr. Tannia Rivera  
Jefe del Departamento de Docencia  
SOLCA  
Ciudad.-


*Autorizado  
para el G.H.*  
*Dr. Tannia Rivera*  
Jefe, DPTO. DE DOCENCIA  
E INVESTIGACION  
SOLCA 07-06-2021

Yo, Yuly Jackeline Arpi Torres, con CI 1105875304, estudiante de la Universidad Espíritu Santo, de la carrera de Medicina solicito ante Ud me conceda el permiso para realizar mi trabajo de titulación Índices neutrófilo/linfocito y plaquetas/linfocitos como factores pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y la autorización para obtener estadísticas del tema antes mencionado en las instalaciones del Hospital SOLCA.

Toda la información obtenida será con fines de mi trabajo de titulación y será almacenada con absoluta confidencialidad.

Saludos cordiales

*Acepto titulación  
en el Hospital*  
*Dr. Tannia Rivera*  
Jefe, DPTO. DE DOCENCIA  
E INVESTIGACION  
SOLCA

  
Nombre: Yuly Jackeline Arpi Torres  
CC: luisarpi58@hotmail.com  
Email: yarpi@uees.edu.ec  
Teléfono: 0994234409 -0993185614

**Anexo 3.**

**HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR**

Samborondón, 6 de Agosto del 2022

**Dr. Juan Carlos Zevallos**  
Decano de la Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

De mi consideración:

Yo, Dra. Lourdes Beatriz Gonzáles Longoria Boada, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema **ÍNDICES NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y PLAQUETAS/LINFOCITOS COMO FACTORES PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**, presentado por el alumno Yuly Jackeline Arpi Torres, con Código estudiantil 2015100185, estudiante de la carrera de Medicina, certifico que el **Trabajo de Titulación**, ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúne los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, por lo que, puede ser presentado a revisión al jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad de Ciencias de la Salud "Enrique Ortega Moreira", de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Atentamente

**Dra. Lourdes Beatriz  
González Longoria Boada**  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA  
MASTOLOGÍA  
Reg. Sup. M.S.P.  
Ej. "U" Folio 2 No. 5  
Dpto. 995637995

Lourdes Beatriz Gonzáles Longoria Boada  
C.I.0958537995



## Anexo 4.

26/9/22, 11:02

Originality Report

### Informe de originalidad de SafeAssign

ROOT • Enviado el lun, 26 sept 2022, 10:54

EDITH ELIZABETH LOPEZ MONTANERO

UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA

ESCUELA DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: "Índices neutrófilo/linfocito y plaquetas/linfocitos como factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, Hospital SOLCA, Guayaquil 2009-2020."

AUTORA: Yuly Jackeline Arpi Torres

TUTOR: Lourdes Beatriz Gonzáles Longoria Boada Página de

Samborondón, septiembre, 2022

2

Página de Página de Página de

Índice

1. ① CAPITULO 1 1

② 1.1 Antecedentes científicos 1

1.2 Planteamiento del problema 4

1.3 Justificación 5

③ 1.4 Objetivos 6

④ 1.4.1 Objetivo general: 6

1.4.2 Objetivos específicos 7

1.5 Hipótesis de investigación 7

2. CAPITULO 2: MARCO TEORICO 8

⑤ 2.1 Cáncer. 8

^

 Ver el resumen del informe

 Documento adju... 8 %  
TESIS FINAL TERMINADA Yuly.do...

#### Fuentes

##### FUENTES INCLUIDAS

Internet (12) 5 % 

Base de datos global (12) 3 % 

##### Fuentes principales