

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN PLAQUETARIA DISMINUIDA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE METÁSTASIS PERITONEAL CON SEROSA EXPUESTA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO EN IREN

Área de Investigación:

Cáncer y Enfermedades no transmisibles

Autor:

Br. Sarrín Mattos, Juan Diego

Jurado Evaluador:

Presidente: Valencia Mariñas, Hugo David

Secretario: León Vega, Cesar Iván

Vocal: Astigueta Pérez, Juan Carlos Arturo

Asesor:

Díaz Plasencia, Juan Alberto

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7019-6609>

Trujillo – Perú

2022

Fecha de sustentación: 2022/05/26

DEDICATORIA

A Dios por guiar siempre mi camino, a mis padres Juan y Ruth, por ser mi mejor ejemplo de vida y por su apoyo incondicional para lograr cumplir mis sueños.

A mi abuela Isabel y mi abuelo Gilberto por su amor ilimitado, un abrazo hasta el cielo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por guiar mis pasos, darme las fuerzas necesarias para cumplir mis objetivos, responder a mis oraciones y mantenerme con salud y vida.

A mi asesor y maestro desde pregrado, Dr. Díaz Plasencia Juan Alberto, por su tiempo, paciencia y dedicación, sin la cual no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

Al universo.

ÍNDICE

i. RESUMEN	5
i. ABSTRACT	6
I. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Enunciado del problema.	11
1.2. Justificación	11
1.3. Objetivos.	11
1.4. Hipótesis.	12
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	13
2.1. Población, muestra y muestreo	13
2.2. Diseño de estudio.....	15
2.3. Definición operacional de variables.	16
2.4. Procedimientos y técnicas.....	17
2.5. Plan de análisis de datos	18
2.6. Aspectos éticos	19
2.7. Limitaciones.....	19
III. RESULTADOS	20
IV. DISCUSIÓN	24
V. CONCLUSIONES	27
VI. SUGERENCIAS	28
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	29
VIII. ANEXOS.	32

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la amplitud de distribución plaquetaria disminuida es factor pronóstico de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado en IREN.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico, transversal en el que se incluyeron a 100 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, según criterios de selección los cuales se dividieron en función de la presencia o no de metástasis peritoneales, se calculó el chi cuadrado y el estadígrafo odds ratio.

Resultados: La frecuencia de anemia, anisocitosis y razón neutrófilo linfocito elevado fueron significativamente mayores en el grupo de cáncer gástrico con metástasis peritoneal que en el grupo sin metástasis ($p < 0.05$); la frecuencia de amplitud de distribución plaquetaria disminuida en pacientes con cáncer gástrico avanzado y metástasis peritoneal con serosa expuesta fue de 95%; la frecuencia de amplitud de distribución plaquetaria disminuida en pacientes con cáncer gástrico avanzado sin metástasis peritoneal con serosa expuesta fue de 79%; es la amplitud de distribución plaquetaria disminuida factor pronóstico de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado con un odds ratio de 4.97 el cual fue significativo ($p < 0.05$); en el análisis multivariado se reconoce a anemia, anisocitosis, razón neutrófilo linfocito elevada y amplitud de distribución plaquetaria disminuida como factores pronósticos de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

Conclusión: La amplitud de distribución plaquetaria disminuida es factor pronóstico de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado en IREN

Palabras claves: Amplitud de distribución plaquetaria, metástasis peritoneal, cáncer gástrico avanzado.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate that decreased platelet distribution amplitude is a prognostic factor for peritoneal metastasis with exposed serosa in patients with advanced gastric cancer in IREN.

Material and methods: An analytical, cross-sectional study was carried out in which 100 patients diagnosed with gastric cancer were included, according to selection criteria which were divided according to the presence or absence of peritoneal metastases, the chi was calculated square and the odds ratio statistician.

Results: The frequency of anemia, anisocytosis, and elevated neutrophil-lymphocyte ratio were significantly higher in the peritoneal metastatic gastric cancer group than in the non-metastatic group ($p < 0.05$); the frequency of decreased platelet distribution amplitude in patients with advanced gastric cancer and peritoneal metastasis with exposed serosa was 95%; the frequency of decreased platelet distribution amplitude in patients with advanced gastric cancer without peritoneal metastasis with exposed serosa was 79%; is the amplitude of decreased platelet distribution prognostic factor of peritoneal metastasis with exposed serosa in patients with advanced gastric cancer with an odds ratio of 4.97 which was significant ($p < 0.05$); In multivariate analysis, anemia, anisocytosis, elevated neutrophil-lymphocyte ratio, and decreased platelet distribution amplitude are recognized as prognostic factors for peritoneal metastasis with exposed serosa in patients with advanced gastric cancer.

Conclusion: Decreased platelet distribution amplitude is a prognostic factor for peritoneal metastasis with exposed serosa in patients with advanced gastric cancer in IREN.

Keywords: Platelet distribution width, peritoneal metastasis, advanced gastric cancer.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer del estómago (también conocido como cáncer gástrico) permanece como una de las neoplasias más comunes y mortales en el mundo (1). El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo, después del cáncer de pulmón y colorrectal en la mortalidad general (2). Los adenocarcinomas gástricos se clasifican en difuso y tipo intestinal (3).

La incidencia de cáncer gástrico ha disminuido constantemente en todo el mundo en los últimos 50 años. Estas disminuciones precedieron a la reducción exitosa de la infección por *H. pylori*, y son probablemente atribuibles a cambios en la conservación de alimentos, como menos encurtidos de verduras y menos fumar y procesamiento de carne (4). La disminución también ha sido provocada por la mayor disponibilidad de frutas y verduras frescas. El segundo factor principal en la disminución del cáncer gástrico ha sido el éxito en la prevención y el tratamiento de las infecciones por *H. pylori* en gran parte del mundo en desarrollo. Como el 90% de los casos de cáncer gástrico no cardíaco son atribuibles a *H. pylori*, lo que explica por qué la incidencia de ese subtipo de cáncer ha disminuido (5).

Entre los casos avanzados de cáncer gástrico, la implantación peritoneal es una de las formas más debilitantes y más comunes de metástasis. Se informó que la tasa de diseminación peritoneal es de aproximadamente el 14% en el examen inicial y la mediana del tiempo de supervivencia es de 3 a 6 meses (6).

Basado en la teoría de "semilla y suelo" de Paget, varios procedimientos consecutivos participan en el desarrollo de este tipo de metástasis, incluida la penetración de los tejidos tumorales a través de la capa serosa, desprendimiento de los sitios primarios, siembra y supervivencia de las células tumorales dentro del cavum abdomen, adhesión de células tumorales al peritoneo, invasión de células tumorales a través de la membrana basal al tejido subperitoneal y proliferación con neogénesis vascular sanguínea (7). De hecho, la esencia es el proceso de migración celular, adhesión e invasión, así como de transición epitelial-mesenquimal y angiogénesis (8).

El diagnóstico preoperatorio incorrecto de metástasis peritoneal es la razón principal de fracaso quirúrgico, mal pronóstico y laparotomía inútil en pacientes con cáncer gástrico. Por lo tanto, el diagnóstico preoperatorio de un tumor libre intraperitoneal con diseminación peritoneal, es especialmente crucial para evaluaciones pronósticas y alternativas terapéuticas (9).

Numerosos estudios señalan los roles clave de la activación plaquetaria en la progresión tumoral (10). Trombocitosis está relacionado con la supervivencia reducida en pacientes con diversos tumores incluyendo cáncer de pulmón, ovario, endometrio, recto, riñón, estómago, páncreas, cerebral y de mama (11). En cáncer gástrico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) la expresión del receptor beta se correlaciona significativamente con parámetros clinicopatológicos menos favorables (12).

El factor de crecimiento derivado de plaquetas contribuye a la agresividad de las células de cáncer gástrico por medio de vías moleculares de regulación ascendente y vías de señalización NF- κ B. Se considera que el antiagregante plaquetario forma parte de la terapia adyuvante para el cáncer (13).

Sin embargo, el mecanismo específico por el cual la amplitud de distribución plaquetaria afecta la progresión del cáncer no está claro. Células de la médula ósea (incluidos los megacariocitos) el mal funcionamiento puede estar relacionado a la disminución de este marcador (14). Este índice es una medida de la heterogeneidad de las plaquetas causada por demarcación heterogénea de megacariocitos (15).

La maduración megacariocítica, la producción de plaquetas y el tamaño de las plaquetas podrían regularse por citocinas, como la interleucina-6 (IL-6), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de macrófagos (M-CSF). IL-6 promueve la angiogénesis, metástasis y metabolismo del tumor (16). Además, las citocinas G-CSF y M-CSF que son secretadas por el tumor podrían estimular la megacariopoyesis y su posterior trombopoyesis en el cáncer (17). El elevado crecimiento derivado del factor estimulante de plaquetas (PDGF) -D está

asociada con recurrencia tumoral, metástasis a distancia y mantenimiento de microvasos en cáncer gástrico (18).

Existen reportes que confirman que la invasión de la serosa está estrechamente relacionada con la siembra peritoneal, que es generalmente considerado como una condición ominosa en cáncer gástrico; por lo tanto, la predicción preoperatoria precisa de serosa expuesta es vital para seleccionar los tratamientos apropiados y predecir el resultado (19,20). Por ejemplo, tratamientos como la laparoscopia de estadificación y quimioterapia neoadyuvante se programan con más detalle si se produce invasión serosa (peritoneo visceral). La octava edición del Comité Conjunto del Cáncer dividió la etapa GC de T4 en T4a y T4b, añadiendo el concepto de T4a el cual es definido como invadir la serosa (en la pared anterior o posterior) o invadir el peritoneo visceral (en la curvatura). Además, la evaluación de T4a varía según la ubicación y la morfología; es difícil predecir T4a usando solo características morfológicas del tumor (21).

Zhang X, et al; investigan la importancia predictiva de los índices de plaquetas en el cáncer gástrico; en un total de 294 pacientes con cáncer gástrico el ancho reducido de distribución de plaquetas se correlacionó significativamente con la edad, el antígeno carcinoembrionario, el estadio tumoral, el estadio nódulo y el estadio tumor-nódulo-metástasis. Además, la disminución de la amplitud de distribución plaquetaria se correlacionó con una supervivencia general más corta en el cáncer gástrico. El análisis multivariado identificó el ADP disminuida como un factor pronóstico independiente para la supervivencia general (cociente de riesgos: 0.493, intervalo de confianza del 95%: 0.319-0.761, $p = 0.001$); la frecuencia de metástasis en pacientes con amplitud de distribución plaquetaria disminuida fue de 40% y en el grupo con amplitud de distribución plaquetaria normal fue de solo 25% (22).

Cheng S, et al; si el ancho de distribución de plaquetas (PDW) se pueden utilizar para distinguir a los pacientes con cáncer gástrico (GC) o GC en estadio temprano de los controles sanos y predecir el progresión y pronóstico de la GC. Los valores de 227 pacientes con GC avanzado y 164 pacientes con GC temprano se analizaron retrospectivamente en comparación con 101 controles sanos. Se detectaron valores de amplitud de distribución plaquetaria más bajas en pacientes con GC y GC temprana en

comparación con los controles sanos; mientras que una amplitud de distribución plaquetaria disminuida se asoció significativamente con un diámetro tumoral más grande, infiltración tumoral más profunda ($p < 0.05$); además el análisis de supervivencia mostró que la amplitud de distribución plaquetaria pueden actuar como factor pronóstico independiente supervivencia ($P = 0.020$) en pacientes con GC temprano (23).

Gunaldi M, et al; indican la relación entre los parámetros de sangre periférica y la enfermedad en pacientes con cáncer gástrico, para identificar un predictor del desarrollo de metástasis; en pacientes con cáncer gástrico, los recuentos de neutrófilos y plaquetas, pero no los recuentos de linfocitos, aumentaron significativamente con la progresión de la etapa de la enfermedad. Entre los pacientes que desarrollaron metástasis durante el seguimiento, la relación entre amplitud de distribución plaquetaria y el riesgo de metástasis fue estadísticamente significativa ($p = 0,04$). Los niveles de linfocitos y plaquetas tuvieron una relación estadísticamente significativa con la supervivencia ($p = 0.04$ y $p = 0.02$, respectivamente) (24).

Yun Z, et al; evalúan si el ancho de distribución de plaquetas es índices tempranos de activación plaquetaria y su utilidad para el diagnóstico de cáncer gástrico; en el estudio participaron 194 pacientes con cáncer gástrico, 191 pacientes con úlcera gástrica y 185 sujetos control. Cuando el área bajo la curva (AUC) se usó para analizar sujetos de control versus cáncer gástrico, la combinación de amplitud de distribución plaquetaria y CEA exhibió un aumento significativamente mayor AUC de 0.939 (0.910-0.961). Cuando se usó AUC para analizar la úlcera gástrica versus el cáncer gástrico, la amplitud de distribución plaquetaria tuvo alta especificidad (98.5%) y alta sensibilidad (97.4%) (25).

1.1 Problema:

¿La amplitud de distribución plaquetaria disminuida es un factor pronóstico de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado en IREN?

1.2 Justificación:

Considerando que las alteraciones de las constantes hematológicas relacionadas con la enfermedad neoplásica es una circunstancia clínica observada de manera frecuente; en tal sentido se reconoce evidencia reciente que relaciona esta específicamente alteraciones de la serie plaquetaria evidenciada en el recuento periférico del hemograma con la historia natural de determinados tipos de cáncer y en particular de la neoplasia gástrica; siendo la amplitud de distribución plaquetaria una constante hematológica que es posible valorar en nuestra realidad sanitaria; consideramos de utilidad documentar su asociación con el riesgo de desarrollar metástasis peritoneal, dado que este pronóstico tiene utilidad eminentemente preventiva, para poder brindar una orientación al cirujano oncólogo en el preoperatorio a fin de conseguir una mejor administración de los recursos sanitarios.

1.3 Objetivos:

General:

Demostrar que la amplitud de distribución plaquetaria disminuida es factor pronóstico de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado en IREN.

Específicos:

Determinar la frecuencia de amplitud de distribución plaquetaria disminuida en pacientes con cáncer gástrico avanzado y metástasis peritoneal con serosa expuesta.

Determinar la frecuencia de amplitud de distribución plaquetaria disminuida en pacientes con cáncer gástrico avanzado sin metástasis peritoneal.

Comparar la frecuencia de amplitud de distribución plaquetaria disminuida entre pacientes con cáncer gástrico avanzado con metástasis peritoneal con serosa expuesta o sin metástasis.

Comparar la frecuencia de variables intervinientes (Sexo, hipoalbuminemia, anemia, leucocitosis, anisocitosis, linfocitosis, razón neutrófilo linfocito elevada) entre pacientes con cáncer gástrico con metástasis peritoneal con serosa expuesta o sin metástasis.

1.4 Hipótesis:

Alternativa:

La amplitud de distribución plaquetaria disminuida es factor pronóstico de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado en IREN.

Nula:

La amplitud de distribución plaquetaria disminuida no es factor pronóstico de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado en IREN.

II. MATERIAL Y METODO:

2.1 Población, muestra y muestreo:

Población Universo:

Pacientes con cáncer gástrico avanzado atendidos en el departamento de Cirugía Oncológica Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo de los años 2015 – 2019.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes intervenidos quirúrgicamente (Laparotomía exploratoria, gastroenteroanastomosis o gastrectomía)
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 35 años.
- Pacientes en cuyas historias clínicas se consignen datos correspondientes a evolución de los pacientes en estudio.
- Pacientes con diagnóstico histológicamente demostrado con cáncer gástrico avanzado

Criterios de exclusión:

- Pacientes con policitemia
- Pacientes con púrpura trombocitopénica
- Pacientes con aplasia medular

Muestra:**Unidad de Análisis**

Estuvo constituido por cada paciente con cáncer gástrico avanzado atendido en el Departamento de Cirugía Oncológica Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015-2019

Unidad de Muestreo

Fueron las fichas de recolección de datos de los pacientes con cáncer gástrico avanzado del IREN que cumplieron con los criterios de selección mencionados.

Tamaño muestral:

Fórmula de freeman.

Formula de FREEMAN:

$$N (k+1)$$

$$N=10$$

$$K= N^{\circ} \text{ variables}$$

$$10 (k+1)$$

$$10 (9+1)$$

$$= 100 \text{ pacientes con cáncer gástrico}$$

Muestra y muestreo: Aleatorio simple.

2.2. Diseño del estudio:

Observacional, analítico, seccional, transversal.

G1 X1

P NR

G1 X2

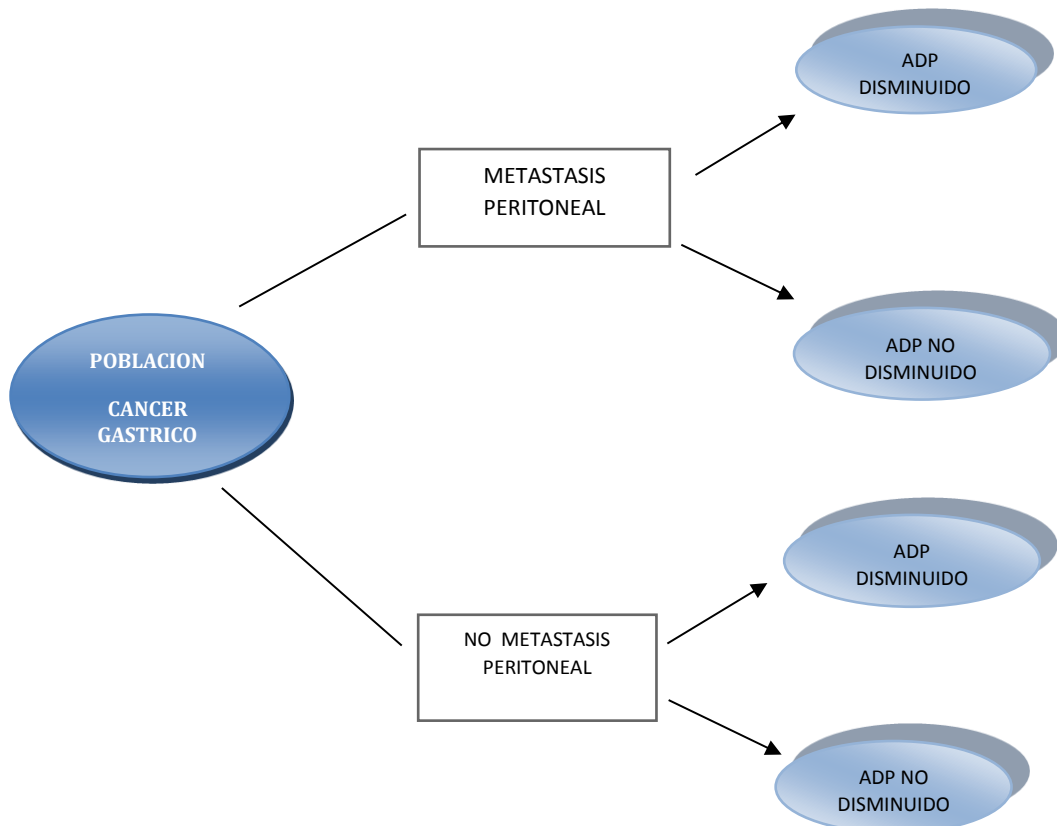
P: Población

G1: Pacientes con cáncer gástrico

X1: Metástasis peritoneal con serosa expuesta

X2: No metástasis peritoneal

O1: ADP disminuida



2.3. Definición operacional de variables:

VARIABLE RESULTADO	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
Metástasis peritoneal con serosa expuesta	Cualitativa	Nominal	Reporte operatorio y anatomopatológico	Si – No
VARIABLE EFECTO: Amplitud de distribución plaquetaria disminuida	Cualitativa	Nominal	Hemograma automatizado	Si - No
VARIABLES INTERVINIENTES				
Sexo	Cualitativa	Nominal	Anamnesis	Masculino-femenino
Hipoalbuminemia	Cualitativa	Nominal	Perfil hepático	Si - No
Anemia	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si - No
Leucocitosis	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si – No
Anisocitosis	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si – No
Linfocitosis	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si - No

Razón neutrófilo linfocito elevada	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si – No
---	-------------	---------	-----------	---------

Amplitud de distribución plaquetaria disminuida: Se considerará a valores inferiores a 16% y se tomarán en cuenta los valores del primer hemograma que figure en la historia clínica desde el inicio de los síntomas de cáncer gástrico (21).

Metástasis peritoneal con serosa expuesta: Corresponde a la extensión de la neoplasia gástrica primaria con compromiso del peritoneo, evidenciado en la evaluación macroscópica durante la laparotomía exploradora o en el estudio microscópico de la pieza operatoria del paciente resecado realizada por el cirujano oncólogo; registrada en el reporte operatorio correspondiente (21).

COVARIABLES:

Sexo: Caracteres biológicos que diferencian a varones y mujeres.

Hipoalbuminemia: Albúmina por debajo de 3.5 g/dl.

Anemia: Hemoglobina < 12.0 g/dl para sexo femenino y < 13.0 para sexo masculino.

Leucocitosis: Glóbulos blancos por encima de 10 000 leuc/mm³.

Anisocitosis: RDW por encima de 14.5%.

Linfocitosis: Linfocitos por encima de 40%.

Razón neutrófilo linfocito elevado: obtenido como el cociente entre neutrófilos y linfocitos y considerándose elevado ≥ 5 .

2.4. Procedimientos y técnicas:

Se solicitó la autorización de la Universidad, se incluyeron a los pacientes con cáncer gástrico avanzado atendidos en el Departamento de Cirugía Oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015-2019.

Se acudió a la oficina de estadística para identificar los números de las historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de cáncer gástrico atendidos durante el periodo correspondiente, según la codificación del CIE – 10; seleccionando a los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión.

Se dividieron a los pacientes según la presencia o no de metástasis peritoneal tras la intervención quirúrgica correspondiente (Laparotomía exploratoria, gastroenteroanastomosis o gastrectomía), así mismo se revisó el reporte operatorio y la descripción del reporte anatomopatológico, además se registró el valor de la amplitud de distribución plaquetaria en el primer hemograma que figure en la historia clínica desde el inicio de los síntomas de cáncer gástrico.

Se complementó la extracción de la información con los datos relacionados a las variables intervinientes. Los datos fueron recolectados en una ficha propia del autor (ANEXO 01).

2.5. Plan de análisis de datos:

Estadística descriptiva: se utilizaron frecuencias y porcentajes, así como tablas y gráficos descriptivos.

Estadística analítica: Se empleó la prueba chi Cuadrado (χ^2) para variables cualitativas; se consideró significancia cuando el valor de p fue menor a 0.05.

Estadígrafo de estudio:

Se obtuvo el odds ratio (OR), el intervalo de confianza al 95% y el análisis multivariado con regresión logística.

$$\text{Odds Ratio: } a \times d / b \times c$$

2.6. Aspectos éticos:

La totalidad de los aspectos éticos fueron aplicados potencialmente a la investigación en general, no obstante pudo presentarse ocasiones en que existió la aplicación particular de alguno de ellos, en estas situaciones se tomó una decisión basada en un juicio ético equilibrado como el respeto a los participantes, respeto a la confidencialidad de la información obtenida y el anonimato de los participantes, asimismo someter el proyecto a evaluación por parte del comité de ética institucional del IREN NORTE; por lo tanto como investigador siempre se demostró respeto en términos de todas sus interacciones con los participantes (27, 28).

2.7 Limitaciones:

El presente trabajo tuvo como limitación el acceso a pacientes o en la redacción de las historias clínicas o que estuvieron incompletas, junto con los datos de laboratorio ya obtenidos; se analizaron las variables concomitantemente en el tiempo por lo que no fue posible verificar una relación de causa y efecto sino solo un vínculo de asociación entre las variables en estudio.

III.- RESULTADOS:

Este estudio incluyó 100 historias clínicas de pacientes con cáncer gástrico avanzado atendidos en servicio de cirugía de abdomen en el IREN Norte que cumplieron los criterios mencionados anteriormente.

Al analizar las variables intervinientes, se encontró que en relación al sexo, predominó el sexo masculino en un 51% con metástasis peritoneal (21/100). Asimismo, se evidenció que el 56% de pacientes con metástasis peritoneal tenían anemia (23/100), el 44% tenían anisocitosis (18/100) y el 17% tenía la razón neutrófilo linfocito elevada (7/100) (Tabla N°1). En la interpretación de los datos, se encontró que la frecuencia de amplitud de distribución plaquetaria disminuida en pacientes con cáncer gástrico avanzado y metástasis peritoneal con serosa expuesta fue de $39/41 = 95\%$ y la frecuencia de la amplitud de distribución plaquetaria disminuida en pacientes con cáncer gástrico avanzado sin metástasis peritoneal con serosa expuesta fue de $47/59 = 79\%$. Respecto a la influencia de la amplitud de distribución plaquetaria disminuida y el riesgo de metástasis peritoneal en cáncer gástrico avanzado, se evidencia asociación a nivel muestral con un odds ratio >1 ; expresa esta misma asociación a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente obteniendo significancia de esta tendencia al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior a 0.05. (Tabla N° 2). En el análisis multivariado por medio de regresión logística se reconoce a anemia, anisocitosis, razón neutrófilo linfocito elevada y amplitud de distribución plaquetaria disminuida como factores pronósticos de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado (Tabla N° 3).

Tabla N° 01: Características de pacientes con cáncer gástrico avanzado atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015-2019:

Variables	Metástasis (n=41)	No metástasis (n=59)	OR (IC 95%)	Valor p
Sexo:				
Femenino	20 (49%)	26 (44%)	OR : 1.2 (IC 95% 0.6 – 1.6)	0.63 (NS)
Masculino	21 (51%)	33 (56%)		
Hipoalbuminemia:				
Si	10 (24%)	13 (22%)	OR 1.14 (IC 95% 0.7 – 1.7)	0.52 (NS)
No	31 (76%)	46 (78%)		
Anemia:				
Si	23 (56%)	14 (24%)	OR 4.1 (IC 95% 1.9 – 7.2)	0.029
No	18 (44%)	45 (76%)		
Leucocitosis:				
Si	2 (5%)	2 (3%)	OR 1.46 (IC 95% 0.6 – 2.1)	0.69 (NS)
No	39 (95%)	57 (97%)		
Anisocitosis:				
Si	18 (44%)	13 (22%)	OR 2.78 (IC 95% 1.4 – 4.9)	0.035
No	23 (56%)	46 (78%)		
Linfocitosis:				
Si	5 (12%)	6 (10%)	OR 1.2 (IC 95% 0.7 – 1.8)	0.79 (NS)
No	36 (88%)	53 (90%)		
RNL elevada:				
Si	7 (17%)	4 (7%)	OR 2.83 (IC 95% 1.6 – 5.9)	0.034
No	34 (83%)	55 (93%)		

FUENTE: IREN - Fichas de recolección: 2015 - 2019.

Tabla N° 02: Amplitud de distribución plaquetaria disminuida como factor pronóstico de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado en IREN 2015-2019:

ADP	Metástasis peritoneal		Total
	Si	No	
Disminuida	39 (95%)	47 (79%)	86
Normal	2 (5%)	12 (21%)	14
Total	41 (100%)	59 (100%)	100

FUENTE: IREN - Fichas de recolección: 2015 - 2019.

- chi cuadrado: 8.9
- $p < 0.05$.
- odds ratio: 4.97
- Intervalo de confianza al 95%: (1.9 – 9.8)

Tabla N° 03: Análisis multivariado de los factores pronósticos de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado en IREN 2015-2019:

Variable	Estadísticos				Valor de
	OR	IC 95%	Wald	Coefficiente B	p
Anemia	3.2	(1.8 – 5.3)	8.4	0.83	0.024
Anisocitosis	3.5	(1.9 – 5.6)	8.6	0.89	0.025
RNL elevada	4.1	(2.1 – 6.7)	8.7	0.85	0.023
ADP disminuida	4.5	(2.3 – 7.3)	8.9	0.86	0.019

FUENTE: IREN - Fichas de recolección: 2015 - 2019.

IV.- DISCUSIÓN:

El diagnóstico preoperatorio de un tumor libre intraperitoneal con diseminación peritoneal, es especialmente crucial para evaluaciones pronósticas y alternativas terapéuticas (9). Numerosos estudios señalan los roles clave de la activación plaquetaria en la progresión tumoral (10). Trombocitosis está relacionado con la supervivencia reducida en pacientes con diversos tumores incluyendo cáncer de pulmón, ovario, endometrio, recto, riñón, estómago, páncreas, cerebral y de mama (11). En cáncer gástrico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) la expresión del receptor beta se correlaciona significativamente con parámetros clinicopatológicos menos favorables (12). El factor de crecimiento derivado de plaquetas contribuye a la agresividad de las células de cáncer gástrico por medio de vías moleculares de regulación ascendente y vías de señalización NF-κB. Se considera que el antiagregante plaquetario forma parte de la terapia adyuvante para el cáncer (13). El mecanismo específico por el cual la amplitud de distribución plaquetaria afecta la progresión del cáncer no está claro. Células de la médula ósea (incluidos los megacariocitos) el mal funcionamiento puede estar relacionado a la disminución de este marcador (14). Este índice es una medida de la heterogeneidad de las plaquetas causada por demarcación heterogénea de megacariocitos (15).

Se compararon a las variables intervinientes como sexo, anemia, hipoalbuminemia, anisocitosis, razón neutrofilia linfocito elevado, leucocitosis y linfocitosis sin verificar diferencias significativas respecto a estas características; excepto para la condición de anemia, anisocitosis y razón neutrófilo linfocito elevada (Tabla N° 1); estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por; Gunaldi M (24), et al en Norteamérica en el 2017 y Yun Z (25), et al en China en el 2017; quienes también registran diferencia respecto a la variable anisocitosis y razón neutrófilo linfocito elevado entre los pacientes de cáncer gástrico con o sin metástasis peritoneal.

Se realizó la descripción de la frecuencia de amplitud de distribución plaquetaria disminuida en el grupo de pacientes con metástasis peritoneal encontrando que esta

alteración analítica estuvo presente en el 95% de los pacientes con invasión peritoneal, asimismo se describe el porcentaje de pacientes con cáncer gástrico avanzado que presentaron disminución de la amplitud de distribución plaquetaria observando que la frecuencia de esta alteración de la serie plaquetaria se registró en el 79% de pacientes sin metástasis peritoneal, por lo tanto en el análisis bivariado entre amplitud de distribución plaquetaria disminuida y metástasis peritoneal en cáncer gástrico avanzado; se verificó a través de la prueba chi cuadrado un efecto de riesgo significativo con un odds ratio de 4.97, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que la disminución en los valores de este marcador es útil en el pronóstico de metástasis peritoneal (Tabla N°2).

Estos hallazgos son concordantes con lo expuesto por Zhang X, et al en China en el 2017 quienes investigan la importancia predictiva de los índices de plaquetas en el cáncer gástrico; en un total de 294 pacientes el ADP disminuido se reconoció como un factor pronóstico independiente para la supervivencia general (cociente de riesgos: 0.493, intervalo de confianza del 95%: 0.319-0.761, $p = 0.001$); la frecuencia de metástasis en pacientes con amplitud de distribución plaquetaria disminuida fue de 40% y en el grupo con amplitud de distribución plaquetaria normal fue de solo 25% (19).

También se puede verificar hallazgos similares a lo reportado por Cheng S, et al en China en el 2017 quienes evaluaron si el ancho de distribución de plaquetas (PDW) se pueden utilizar para distinguir a los pacientes con cáncer gástrico (GC) en estadio temprano y predecir la progresión y pronóstico en 227 pacientes con GC avanzado y 164 pacientes con GC temprano, una amplitud de distribución plaquetaria disminuida se asoció significativamente con un diámetro tumoral más grande, infiltración tumoral más profunda ($p < 0.05$); y actúa como factor pronóstico independiente supervivencia ($P = 0.020$) (23).

Así mismo observamos hallazgos similares a los descritos en el estudio de Gunaldi M, et al en Norteamérica en el 2017 quienes evaluaron la relación entre los parámetros de sangre periférica y la enfermedad en pacientes con cáncer gástrico, para identificar un

predictor del desarrollo de metástasis; en pacientes con cáncer gástrico, encontrando relación significativa entre amplitud de distribución plaquetaria y el riesgo de metástasis ($p = 0,04$) (24).

Se realizó el análisis multivariado a través de regresión logística donde se corrobora la significancia del riesgo para las variables: anemia, anisocitosis, razón neutrófilo linfocito elevada y amplitud de distribución plaquetaria disminuida como factores pronósticos de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado (Tabla N° 3).

En este caso podemos registrar coincidencia con lo reportado por Yun Z, et al en China en el 2017 quienes evaluaron si el ancho de distribución de plaquetas es tiene utilidad para el diagnóstico de cáncer gástrico; en el estudio participaron 194 pacientes con cáncer gástrico, 191 pacientes con úlcera gástrica y 185 sujetos control; observando que cuando se usó AUC para analizar la úlcera gástrica versus el cáncer gástrico, la amplitud de distribución plaquetaria tuvo alta especificidad (98.5%) y alta sensibilidad (97.4%) (25).

V. CONCLUSIONES

- 1.-La frecuencia de anemia, anisocitosis y razón neutrófilo linfocito elevado fue significativamente mayor en el grupo de cáncer gástrico avanzado con metástasis que en el grupo sin metástasis ($p < 0.05$).
- 2.-La frecuencia de amplitud de distribución plaquetaria disminuida en pacientes con cáncer gástrico avanzado y metástasis peritoneal con serosa expuesta fue de 95%.
- 3.-La frecuencia de amplitud de distribución plaquetaria disminuida en pacientes con cáncer gástrico avanzado sin metástasis peritoneal con serosa expuesta fue de 79%.
- 4.-Es la amplitud de distribución plaquetaria disminuida factor pronóstico de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado con un odds ratio de 4.97, el cual fue significativo con un $p < 0.05$.
- 5.-En el análisis multivariado se reconoce a anemia, anisocitosis, razón neutrófilo linfocito elevada y amplitud de distribución plaquetaria disminuida como factores pronósticos de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

VI. SUGERENCIAS

1.-Es conveniente considerar los hallazgos encontrados en nuestro análisis con el objetivo de perfeccionar e implementar las estrategias de tamizaje para identificar el riesgo de metástasis peritoneal en la población de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado

2.-Es necesario llevar a cabo nuevos estudios prospectivos y multicéntricos con el objetivo de verificar si las tendencias encontradas en nuestra muestra pueden generalizarse a toda la población de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado.

3.-Es recomendable explorar el impacto de otras variables tales como factores clínicos, analíticos e imagenológicos integrando estos datos en sistemas de predicción con la finalidad de mejorar la capacidad pronóstica de metástasis peritoneales para este tipo de neoplasia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 36.
- 2.-Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
- 3.-Chon HJ, Hyung WJ, Kim C, et al. Differential prognostic implications of gastric signet ring cell carcinoma: stage adjusted analysis from a single high-volume center in Asia. *Ann Surg* 2017; 265: 946-53.
- 4.-Rawla P. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention." *Przegląd gastroenterologiczny* 2019; 14 (1): 26.
- 5.-Peng YC, Huang LR, Lin CL, et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD. *Gut* 2018. 4(2):5-11.
- 6.-Wang Z. Issues on peritoneal metastasis of gastric cancer: an update." *World Journal of Surgical Oncology* 2019; 17.1: 1-8.
- 7.-Sun F, Feng M, Guan W. Mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2017;14(6):6991–8.
- 8.-Kim H, Kim Y, Yun G, et al. Could texture features from preoperative CT image be used for predicting occult peritoneal carcinomatosis in patients with advanced gastric cancer? *PLoS One.* 2018;13(3):e0194755
- 9.-Chen S. A nomogram to predict prognosis for gastric cancer with peritoneal dissemination." *Chinese Journal of Cancer Research* 2018; 30.4: 449.
- 10.-Long Y, Wang T, Gao Q, Zhou C. Prognostic significance of pretreatment elevated platelet count in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7:81849-81861.
- 11.-Pietrzyk L, Plewa Z, Denisow-Pietrzyk M, Zebrowski R, Torres K. Diagnostic Power of Blood Parameters as Screening Markers in Gastric Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17:4433-7.
- 12.-Lian L, Xia YY, Zhou C, Shen XM, Li XL, Han SG, Zheng Y, Gong FR, Tao M, Li W. Mean platelet volume predicts chemotherapy response and prognosis in patients with unresectable gastric cancer. *Oncol Lett.* 2015; 10:3419-24.
- 13.-Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol.* 2016;37:11553-72.

- 14.-Ogawa N, Inokuchi M, Takagi Y, Sugita H, Kato K, Kojima K, Sugihara K. Clinical significance of platelet derived growth factor-C and -D in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2016; 10:3495-501.
- 15.-Mezouar S, Frère C, Darbousset R, Mege D, Crescence L, Dignat-George F, Panicot-Dubois L, Dubois C. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: experimental and clinical evidences. *Thromb Res.* 2016; 139:65-76.
- 16.-Shen XM, Xia YY, Lian L, Zhou C, Li XL, Han SG, Zheng Y, Gong FR, Tao M, Mao ZQ, Li W. Mean platelet volume provides beneficial diagnostic and prognostic information for patients with resectable gastric cancer. *Oncol Lett.* 2017; 12:2501-6
- 17.-Meikle CK, Kelly CA, Garg P, Wuescher LM, Ali RA, Worth RG. Cancer and thrombosis: the platelet perspective. *Front Cell Dev Biol.* 2016; 4:147.
- 18.-Santilli F, Boccatonda A, Davì G. Aspirin, platelets, and cancer: the point of view of the internist. *Eur J Intern Med.* 2016; 34:11-20.
- 19.-Zhang X, Cui M, Fu S, Li L. Platelet distribution width correlates with prognosis of gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8(12). 20213.
- 20.-Peng YF, Imano M, Itoh T, Satoh T, Chiba Y, Imamoto H, et al. A phase II trial of perioperative chemotherapy involving a single intraperitoneal administration of paclitaxel followed by sequential S-1 plus intravenous paclitaxel for serosa-positive gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2017;111(8):1041– 6.
- 21.-Lee SL, Ku YM, Jeon HM, Lee HH. Impact of the cross-sectional location of multidetector computed tomography scans on prediction of serosal exposure in patients with advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(4):1003–9
- 22.-Liu S. Prediction of serosal invasion in gastric cancer: development and validation of multivariate models integrating preoperative clinicopathological features and radiographic findings based on late arterial phase CT images. *BMC Cancer* (2021) 21:1038
- 23.-Cheng S, Han F, Wang Y, Xu Y. The red distribution width and the platelet distribution width as prognostic predictors in gastric cancer. *BMC gastroenterology* 2017; 17(1): 163.
- 24.-Gunaldi M, Erdem D, Goksu S, Gunduz S, Okuturlar Y. Platelet distribution width as a predictor of metastasis in gastric cancer patients. *Journal of gastrointestinal cancer* 2017; 48(4): 341-346.
- 25.-Yun Z, Li N, Zhang X, Zhang H, Bu Y. Mean platelet volume, platelet distribution width and carcinoembryonic antigen to discriminate gastric cancer from gastric ulcer. *Oncotarget* 2017; 8(37): 62600.
- 26.-García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.

27.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2016.

28.-Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009

ANEXOS:

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título:

Amplitud de distribución plaquetaria disminuida como factor pronóstico de metástasis peritoneal con serosa expuesta en pacientes con cáncer gástrico avanzado en IREN.

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Sexo: _____

1.3 Hipoalbuminemia: _____

1.4 Anemia: Si: () No: ()

1.5 Leucocitosis: Si: () No: ()

1.6 Anisocitosis: Si: () No: ()

1.7 Razón neutrófilo linfocito elevado: Si: () No: ()

1.8 Linfocitosis: Si: () No: ()

II: VARIABLE EFECTO:

Amplitud de distribución plaquetaria: _____

III: DESENLACE:

Metástasis peritoneal: Si: () No: ()