

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**“ÍNDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA ELEVADO COMO
PREDICTOR DE SOBREVIDA QUINQUENAL EN PACIENTES CON CÁNCER
PULMONAR”**

Área de Investigación:

Cáncer y otras enfermedades transmisibles

Autora:

Vera Agreda Miluska Massiel María

Jurado Evaluador:

Presidente: Astigueta Pérez, Juan Carlos

Secretario: García Cabrera, Julio

Vocal: Abad Licham de Astigueta, Milagros Ana

Asesor:

Bustamante Cabrejos, Alexander

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4260-8933>

Trujillo – Perú

2022

Fecha de sustentación: 2022/05/25

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**“ÍNDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA ELEVADO COMO
PREDICTOR DE SOBREVIDA QUINQUENAL EN PACIENTES CON CÁNCER
PULMONAR”**

Área de Investigación:

Cáncer y otras enfermedades transmisibles

Autora:

Vera Agreda Miluska Massiel María

Jurado Evaluador:

Presidente: Astigueta Pérez, Juan Carlos

Secretario: García Cabrera, Julio

Vocal: Abad Licham de Astigueta, Milagros Ana

Asesor:

Bustamante Cabrejos, Alexander

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4260-8933>

Trujillo – Perú

2022

Fecha de sustentación: 2022/05/25

DEDICATORIA

Principalmente a Dios por haber guiado mis pasos y darme fortaleza para no desfallecer durante todos estos años de estudios.

A mi padre que está en el cielo que me cuida y sus sabios consejos que perduraran toda mi vida.

A mi madre querida que fue el pilar y mi motivo por quien me levantaba cada mañana gracias a su apoyo incondicional, paciencia, motivación para poder seguir adelante.

A mis hermanos por siempre alentarme, motivarme a seguir avanzando y ser pieza fundamental en toda mi carrera.

AGRADECIMIENTOS

A todos los docentes de mi alma mater, que con sus enseñanzas y consejos fueron una guía y aspiración para ser un profesional de calidad y humanidad.

A mi madre y hermanos por motivarme y brindarme todo su apoyo incondicional para seguir adelante y acompañarme en todo momento a pesar de las adversidades.

A mis asesores por brindarme su apoyo sobre las dudas que se presentaron durante la elaboración y ejecución de mi trabajo.

Ustedes permitieron que este un paso más cerca a mis sueños, muchas gracias por todo.

LA AUTORA

RESUMEN

OBJETIVO: evaluar si el índice inmuno/inflamación sistémica (IIS) elevado es un predictor de sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar (CP) atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” y Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante un periodo 2013-2021. **METODO:** Se llevó a cabo un estudio analítico de cohorte retrospectiva en el que se incluyeron a 134 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas diagnosticados entre 2013 y 2016, divididos en 2 grupos según la exposición o no a IIS elevado (mayor a 660), en ellos se determinó la sobrevida quinquenal mediante análisis de Kaplan-Meier y análisis multivariado por regresión de Cox para obtener la estimación del Hazard Ratio. **RESULTADOS:** Se analizó la sobrevida a los 12, 36 y 60 meses, en donde los pacientes con IIS elevado, presentaron una sobrevida del 62.6%, 48.7% y 10.3%, mostrando una tendencia de menor sobrevida a los 5 años (HR: 7.762, IC95%: 3.226-18.678). Ningún paciente con antecedente de tabaquismo había sobrevivido a luego de 5 años de diagnosticado el CP; el análisis multivariado determinó que el tabaquismo es un factor de peor sobrevida (HR: 2.836, IC95%: 1.213-6.630). Los estadios de cáncer III y IV se asociaron con peor pronóstico de sobrevida en comparación con el estadio I, significando un incremento en la mortalidad de 9.91 y 14.5 veces, respectivamente. **CONCLUSIÓN:** el índice inmuno/inflamación sistémica elevado es un predictor de sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar.

PALABRAS CLAVES: índice inmuno/inflamación sistémica, sobrevida, cáncer pulmonar.

ABSTRACT

Objective: Evaluate if the elevated systemic immune inflammation index (SIII) is a predictor of five-year survival in patients with lung cancer (LC) treated at the Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” and Hospital Víctor Lazarte Echegaray during a period 2013 to 2018.

Method: A retrospective cohort analytical study was carried out in which 134 patients with lung cancer were included, divided into 2 groups according to whether or not they were exposed to elevated SIII (greater than 660), in which the five-year survival was determined by analysis of Kaplan-Meier and multivariate analysis by Cox regression to obtain the estimate of the Hazard Ratio.

Results: Survival at 12, 36 and 60 months was analyzed, where patients with elevated IIS had a survival of 62.6%, 48.7% and 10.3%, showing a trend of lower survival at 5 years (HR: 7.762, CI95 %: 3,226-18,678). No patient with a history of smoking had survived 5 years after the PC was diagnosed; the multivariate analysis determined that smoking is a factor of worse survival (HR: 2,836, 95% CI: 1,213-6,630). Cancer stages III and IV were associated with a worse survival prognosis compared to stage I, meaning an increase in mortality of 9.91 and 14.5 times, respectively.

Conclusions: the elevated systemic immune inflammation index (SIII) is a predictor of five-year survival in patients with LC.

Keywords: systemic immune inflammation index, predictor, survival, lung cancer.

ÍNDICE

	PAGINA
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
ÍNDICE	VII
I. INTRODUCCION	1
II. MATERIALES Y METODOS	7
III. RESULTADOS	12
IV. DISCUSIÓN	18
V. CONCLUSIONES	24
VI. RECOMENDACIONES	25
VII. REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS	26
VIII. ANEXOS	
ANEXO 01: Hoja de recolección de datos	31

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) o broncogénico, hace referencia a la presencia de tumores originados en el parénquima pulmonar o bronquial (1). Aunque como todas las neoplasias significa un incremento del riesgo de muerte, este es la causa de muerte más frecuente por neoplasias. Mundialmente representa el 12.4% de todos los cánceres con una mortalidad del 17.6%(2).

Históricamente se le catalogaba como un tipo de cáncer de predilección urbana en países desarrollados, actualmente ha incrementado progresivamente en países de economías más bajas. Sin embargo, es la neoplásica más mortal en América Latina (3) y el tipo de células no pequeñas representa del 85% al 90% de todos los cánceres de pulmón en esta región (4). En Perú, la incidencia es creciente, de 9 a 13 casos por cada 100 000 habitantes (3), pero al igual que en otros países, con la mayor tasa de muerte relacionada al cáncer (5).

Su clasificación histológica se resume en dos tipos principales, los de células pequeñas o microcíticos (15%) y no pequeñas (85%), que a su vez suelen ser subclasificados en adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y de células gigantes (6). En 2015, la OMS actualizó esta forma de clasificación histológica, aplicando un nuevo estilo de subclasificación según el perfil genético y molecular que los pacientes poseen (7), aunque actualmente es poco utilizada, debido a la complejidad y los altos costos que amerita, ante ello aún se reconoce a la clasificación histopatológica como la principal, y la mayoría de investigaciones siguen respetando esta división.

Aunque de etiología variada, se reconoce que el fumar es la causa principal, atribuyendo un 90% de del total de casos. Este riesgo se incrementa ante otros

factores como la exposición al asbesto o a metales tipo el cromo, níquel y arsénico, y enfermedades pulmonares crónicas (8,9). Así mismo, la historia familiar, la polución tendrían un papel en el riesgo del desarrollo de cáncer pulmonar (10,11).

Sin embargo, pocos se han centrado en categorizar a los factores que influyen sobre la mortalidad de estos pacientes. Al respecto se reconoce al estadiaje y al tipo de cáncer como los principales factores relacionados con su pronóstico (12). Aunque en la actualidad la búsqueda ha evolucionado hacia la determinación de indicadores predictivos que se encuentren relacionados con la supervivencia, estos podrían ayudar a adoptar estrategias preventivas y terapéuticas para los pacientes. Por lo tanto, la identificación de factores pronósticos novedosos que podrían detectarse convenientemente y estar disponibles de forma económica requiere práctica clínica.

Diversos estudios han demostrado que la inflamación puede aumentar el riesgo de la formación de tumores e influir en todas sus etapas, desencadenando el mecanismo epigenético (alteración genética inicial), promoviendo la iniciación de la malignización y diferenciación, metástasis y progresión (13). Por lo tanto, los marcadores inflamatorios han sido evaluados como parámetros prometedores en la predicción del resultado oncológico. Ante este panorama, las investigaciones actuales se encuentran en la búsqueda constante de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, el índice neutrófilo / linfocito (INL), monocito/linfocito, y plaqueta / linfocito (IPL), resultando todos ellos asociados con pobres pronóstico en pacientes con diferentes tipos de cáncer (14-16).

Recientemente, el índice de inmunidad inflamación sistémica (IIS) que combina trombocitos, neutrófilos y linfocitos (implicadas en los procesos onco-inflamatorios), ha obtenido mejores resultados que los marcadores presentados anteriormente, en donde los autores asumen esta mayor potencia de predicción en base a que el IIS reflejaría de mejor forma la relación inmunidad / inflamación existente en los procesos oncológicos (17). La hipótesis parte de la teoría que los neutrófilos alteran el microambiente tumoral promoviendo la proliferación de células tumorales, invasión, metástasis y la senescencia celular a través de las vías extrínseca e intrínseca de la inflamación (18). Así mismo, al combinar los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito, ha mostrado ser de mayor utilidad que sus predecesores en el pronóstico de mortalidad por cáncer (19-21).

Tong Y, et al (2017), investigaron la asociación entre el IIS y la probabilidad de sobrevivir por carcinoma pulmonar, incluyendo a 332 pacientes que padecían de neoplasia pulmonar tipo macrocítico, en un estudio retrospectivo en el que además se midieron el INL e IPL, los mismos que fueron obtenidos desde su historial clínico antes de inicio del tratamiento (cirugía, radiación o quimioterapia). En cuanto a supervivencia el mejor punto de corte para el IIS, INL e IPL fueron 660, 3.57 y 147, respectivamente, y fue el IIS quien obtuvo el mejor valor en el área bajo la curva (0.673, $p < 0.001$). Un valor superior de IIS se asoció con un peor pronóstico de vida (OR: 1.74, $p = 0.008$). Concluyendo así que el IIS es un indicador pronóstico independiente de pobres resultados en cuanto a carcinoma pulmonar macrocítico, superior a otros marcadores inflamatorios en términos de capacidad pronóstica (22).

Tomita M, et al (2018), pusieron en marcha una investigación retrospectiva analítica para objetivar el rol del IIS en la detección del riesgo de muerte de pacientes con cáncer broncogénico, contando con 340 personas diagnosticadas con CP macrocítico resecable, que se sometieron a cirugía curativa. El corte óptimo del IIS fue de 471.2, en donde un valor superior se asociaba a un estadio patológico más alto, y una menor supervivencia a los 5 años ($p=0.007$), concluyendo que este marcador podría servir como un índice de supervivencia en personas con cáncer broncogénico resecable de tipo microcítico (23).

Deng C, et al (2019), realizaron un análisis retrospectivo de pruebas diagnósticas para evaluar el papel pronóstico del IIS en el cáncer de pulmón, para lo cual incluyeron a 203 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar avanzado, en donde obtuvieron puntos de corte para INL, IPL e IIS, los cuales fueron 1066.9, 4.4 y 182, respectivamente. Los análisis de progresión y pronóstico mostraron que todos los parámetros son útiles para dicho efecto, sin embargo fue un mayor IIS el que mostró una mayor asociación independiente con el peor pronóstico y sobrevida de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar (OR: 2.8, $p<0.001$), concluyendo que el IIS es útil como marcador de pobre pronóstico en pacientes con adenocarcinoma de pulmón (24).

Liu J, et al (2019) con el objetivo de evaluar al IIS, INL e IPL, en la predicción de los resultados clínicos en 44 pacientes con metástasis o cáncer avanzado de cáncer pulmonar de células no pequeñas, para lo cual aplicaron un diseño retrospectivo analítico, en el cual determinaron el punto de corte y área bajo la curva (ABC) de cada parámetro, en donde para el IIS el corte fue de 603.5,

que le otorgó una sensibilidad del 89%, especificidad del 67% y ABC de 0.83. Un valor por debajo de ese corte demostró asociarse con la supervivencia general sin enfermedad (HR: 0.34, $p=0.006$), superando al INL e IPL (HR= 0.46 y 0.48, respectivamente), concluyendo que todos estos marcadores son útiles en determinar el pronóstico de los pacientes con metástasis de CP, siendo de mayor utilidad el IIS, por sobre el INL e IPL (25).

Por lo comentado líneas, el CP es el primer cáncer en cuanto a mortalidad, esto motiva la investigación de predictores que otorguen una chance para un mejor tratamiento y supervivencia. En este punto, el reciente conocimiento del IIS está revelando ser un marcador fiable para tal propósito, siendo fácil de obtener ya que todos los pacientes tienen al menos un hemograma al momento de ser diagnosticados y considerando que en nuestro medio aún no está probado se propone la presente investigación a fin de proponer un nuevo indicador sencillo y poco invasivo que permita seleccionar pacientes con alto riesgo de muerte y encaminar una mejor terapia, además de servir como punto de partida para futuras investigaciones de diferente metodología en pro de la disminución de la mortalidad del cáncer pulmonar.

2. Enunciado del problema

¿Es el índice inmuno/inflamación sistémica elevado un predictor de supervivencia quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar?

3. Hipótesis

H0: El índice inmuno/inflamación sistémica elevado no es un predictor de supervivencia quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar.

H1: El índice inmuno/inflamación sistémica elevado es un predictor de sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar.

4. Objetivos

Objetivo general:

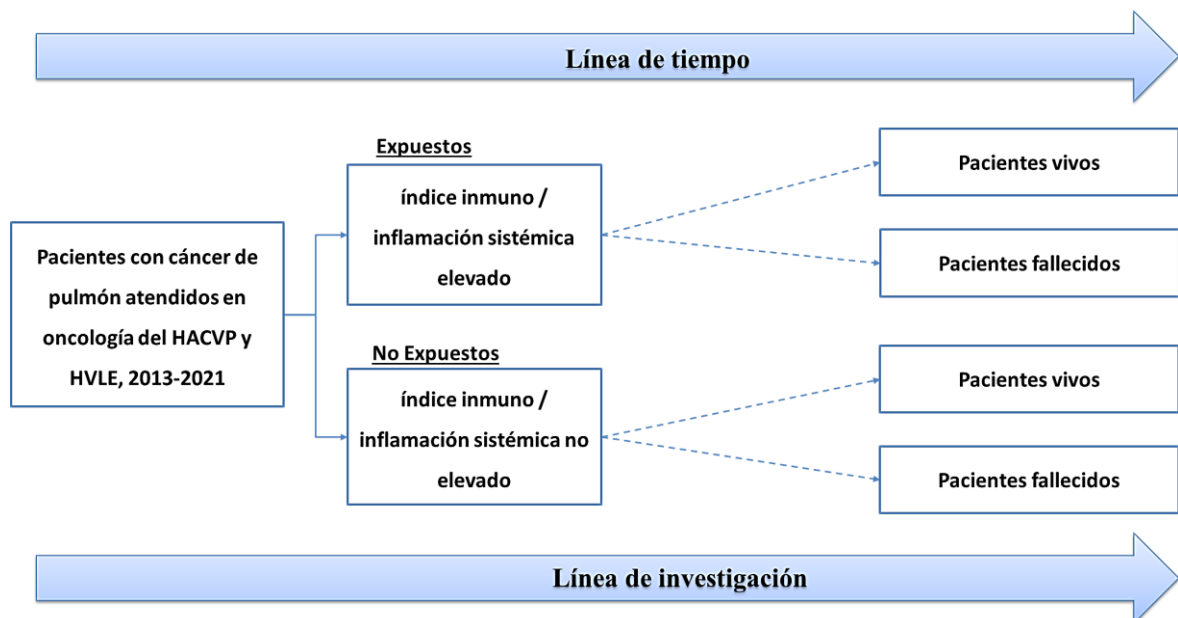
Evaluar si el índice inmuno/inflamación sistémica elevado es un predictor de sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar.

Objetivos específicos:

- Determinar la sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar e índice inmuno/inflamación sistémica elevado.
- Determinar la sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar e índice inmuno/inflamación sistémica no elevado.
- Comparar la sobrevida quinquenal la sobrevida en pacientes con cáncer pulmonar e índice inmuno/inflamación sistémica elevado y no elevado.
- Determinar la influencia de variable interviniente de las variables independientes en pacientes con cáncer de pulmón.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño de estudio: observacional, analítico, de cohorte retrospectiva.



HACVP: Hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta.

HVLE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

2.2 Población, muestra y muestreo

- **Población objetivo:** Pacientes con cáncer de pulmón.
- **Población accesible:** Pacientes con cáncer de pulmón atendidos en oncología del HACVP, HVLE durante el periodo 2013-2021.

2.3 Criterios de inclusión

- **Cohorte expuesta:** Pacientes con edad de 18 a más años, femenino o masculino, con CP de células no pequeñas diagnosticados entre 2013 y 2016, de estadios 0 a IVB, que hayan presentado IIS > 660 y con historia clínica que evidencie su seguimiento por al menos 5 años desde el diagnóstico o hasta su deceso.
- **Cohorte expuesta:** Pacientes con edad de 18 a más años, femenino o masculino, con CP de células no pequeñas diagnosticados entre 2013 y 2016, de estadios 0 a IVB, que hayan presentado IIS ≤ 660 y con historia clínica que evidencie su seguimiento por al menos 5 años desde el diagnóstico o hasta su deceso.

2.4 Criterios de exclusión (para ambos grupos)

- Pacientes con otro tipo de neoplasia, datos incompletos de seguimiento oncológico (traslados, ausencia de información, fallecimiento no documentado en historia clínica), o con evidencia clínica de infección (neumonía, infección de tracto urinario, emergencia quirúrgica, sepsis, entre otros), con enfermedades respiratorias crónicas como EPOC, asma, fibrosis pulmonar (cualquier tipo), o con VIH/SIDA.

2.5 Muestra y muestreo

- **Unidad de análisis**

Historia clínica del paciente con CP atendido en oncología del HACVP y HVLE 2013-2021.

- **Unidad de muestreo**

Paciente con cáncer de pulmón atendido en oncología del HACVP y HVLE 2013-2021.

- **Tamaño muestral**

se utilizó el programa Epidat 4.2 “cálculo de muestra para estudios de supervivencia”, tomando datos de un estudio previo en donde la proporción de supervivencia con IIS no elevado era de 21.9% y de IIS elevado era del 7.4%(22), obteniendo un total de 134 pacientes (67 expuestos y 67 no expuestos), según:

Tamaños de muestra. Supervivencia:

Datos:

Número de grupos:	2
Razón entre muestras:	1,00
Proporción de perdidas:	5,000%
Nivel de confianza:	95,0%
Probabilidad de supervivencia:	
Grupo 1:	21,900%
Grupo 2:	7,400%

Resultados:

Potencia (%)	Grupo 1	Grupo 2
80,0	67	67

2.6 Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de Medición	Registro
VARIABLE DEPENDIENTE				
Sobrevida por cáncer de pulmón	Paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, realizado entre 2013 y 2016, que no ha fallecido dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico.	Cualitativa	Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Índice de	Obtenido del primer hemograma dentro	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI

inmuno-inflamación sistémica (IIS) elevado	de los 3 primeros meses de realizado el diagnóstico, calculado según: <ul style="list-style-type: none"> IIS= (P x N)/L, donde P, N y L, son plaquetas, neutrófilos y linfocitos, respectivamente, considerando elevado si es mayor a 660. 		dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> NO
COVARIABLES				
Edad	Edad del paciente en años en el momento del diagnóstico de CP.	Cuantitativa	Razón	<ul style="list-style-type: none"> Años
Sexo	Género del paciente, consignado en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> Hombre Mujer
Antecedentes de tabaquismo	Referencia dentro de historia clínica en donde el paciente admite haber fumado al menos una cajetilla al año.	Cualitativa	Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> Si No
<ul style="list-style-type: none"> Diabetes Mellitus tipo 2 	Referencia médica de tener antecedente de diabetes en historia.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> SI NO
<ul style="list-style-type: none"> Hipertensión arterial 	Contar con el antecedente de hipertensión arterial, con o sin tratamiento, sin importar su estado de control.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> SI NO
<ul style="list-style-type: none"> Estadaje 	Estadaje según el alcance del tumor, según clasificación TNM.	Cualitativa	Nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> I II III IV

2.7 Procedimientos y técnicas

1. Se contaron con los permisos y aprobaciones correspondientes tanto en la universidad y los dos hospitales, con el fin de poder acceder a la búsqueda de las historias clínicas.
2. Se ingresó al área de archivo de los hospitales en mención en los cuales se obtuvieron las historias de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas, seleccionando los diagnósticos entre 2013- 2016.

3. Se incluyeron solo los pacientes con seguimiento durante al menos 5 años, para sí poder determinar su supervivencia; no se consideraron los pacientes perdidos ya que no se habían incluido en el estudio.
4. La revisión de historias clínicas como tal incluyó registros desde el 2013 al 2021, asegurando así la oportunidad de seguimiento de 5 años de los pacientes diagnosticados en 2016.
5. En todos los pacientes se verificó la autenticidad médica del CP de células no pequeñas (histopatología) de donde también se obtuvo el estadiaje, así mismo se contó el tiempo de diagnóstico para la determinación de la cantidad de años de sobrevida, excluyendo a los pacientes.
6. Terminada la recolección de la data, estos fueron ingresados a un programa estadístico de SPSS versión 26, para el análisis estadístico.

2.8 Plan de análisis y datos

- **Estadística descriptiva**: Se utilizaron cuadros de doble entrada con frecuencias y porcentajes.
- **Estadística analítica**: El método actuarial y las tablas de mortalidad se utilizaron para estimar los porcentajes de sobrevida. La asociación entre variables respecto a la sobrevida y las diferencias entre grupos se evaluó mediante el test de log-rank correspondiente al método Kaplan-Meier. Después de este análisis univariado, se realizó un análisis multivariado utilizando el modelo de regresión de Cox para obtener las razones de riesgo (Hazard ratio), sus intervalos de confianza al 95% y el p valor.

2.9 Aspectos éticos

Al tratarse de un estudio en el cual se observaron y revisaron historias clínicas con el fin de extraer información, se respetó en todo momento tanto la identidad anónima como la no divulgación de la información, más que para los fines de la investigación. Así mismo se consideraron las normas estipuladas en la declaración de Helsinki(26), ley general de salud peruana(27) y el código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú(28), asegurando siempre el buen trato a la información y la no falsedad de los resultados.

III. RESULTADOS

El mayor porcentaje de los pacientes en estudio fueron varones (53%). Se halló un rango de edad entre 33 y 93 años con promedio de edad 69,9 años. El porcentaje de mortalidad fue de 38,1%. Se encontró antecedentes de tabaco en 20 personas, antecedentes de diabetes mellitus en 34 personas, y de hipertensión arterial en 24 personas. Para los estadios de cáncer el 47,8% estuvo diagnosticado como Tipo I, 22,4% como tipo II, 9% como tipo III y el restante 20,9% del total como tipo IV. (Tabla 1).

En la Tabla 2 podemos observar los porcentajes de sobrevida al aplicar el método actuarial y las tablas de mortalidad. Es así que, el porcentaje de la sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar e índice inmuno/inflamación sistémica elevado fue del 10,31%, mientras que el porcentaje de sobrevida quinquenal en los pacientes de cáncer pulmonar con el índice inmuno/inflamación sistémica no elevado fue de 24,83%. (Figura 1).

En el análisis univariado, para los factores pronósticos de sobrevida, usando el test de Log-Rank o prueba de logaritmo de rango, las siguientes covariables

estuvieron asociados significativamente con la sobrevida quinquenal: edad ($p=0.000$), antecedentes de tabaquismo ($p=0.000$), antecedentes de diabetes mellitus ($p=0.000$), estadios del cáncer pulmonar($p=0.000$). Otros factores evaluados como el ISS elevado, el género, la hipertensión arterial, no alcanzaron significancia estadística con la sobrevida. (Tabla 2)

En el grupo de pacientes de sexo femenino la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 69.55%, 54.65% y 7.07% respectivamente; en cambio para el sexo masculino la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 49.07%, 49.07% y 16.36% respectivamente. Para el grupo con antecedentes de tabaco la sobrevida fue de 6.56% y 0%; mientras que para los que carecían de ese antecedente fue de 69.91%, 62,92% y 13.74%. En el grupo de pacientes con DM, la sobrevida quinquenal fue de 0%, mientras que los pacientes sin DM, fue de 38.75%. Para los que no sufren hipertensión arterial, la sobrevida quinquenal alcanza el 23.05%. Los estadios del cáncer del pulmón nos permiten apreciar que la sobrevida quinquenal está relacionada con los estadios más bajos del cáncer, con probabilidades de sobrevida de 69.14% para el estadio I, 7.88% para el estadio II y 0% para los estadios III y IV.

Los pacientes con el IIS elevado (HR = 7.762, IC 95% 3.226 – 18.678, $p=0.000$) tienen 6,76 veces más riesgo de haber fallecido en el mes 60 de seguimiento en comparación con los pacientes con índice inmuno/inflamación sistémica no elevado, esta significancia en el análisis multivariado nos permite considerar al índice inmuno/inflamación sistémica como un predictor de sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar. Los pacientes con antecedente de tabaco (HR = 2.836, IC 95% 1.213 – 6.630, $p=0.016$) tienen

1,836 veces más riesgo de haber fallecido en el mes 60 de seguimiento en comparación con los pacientes que no evidencian antecedentes de tabaco.

Los pacientes en estadio III del cáncer (HR = 10.910, IC 95% 2.801 – 42.488, p=0.001) tienen 9,91 veces más riesgo de haber fallecido en el mes 60 de seguimiento en comparación con los que están en estadio I, de la misma manera los pacientes en estadio IV del cáncer (HR = 15.509, IC 95% 5.351 – 44.945, p=0.000) tienen 14.509 veces más riesgo de haber fallecido que los que están en estadio I.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón.

CARACTERÍSTICAS	n = 134	%
Edad (años)	69.9 ± 13.05	
Mortalidad	51	38.1
IIIS elevado	67	50
Sexo (masculino)	71	53
Tabaquismo	20	14.9
Diabetes mellitus	34	25.4
Hipertensión arterial	24	17.9
ESTADIOS		
Estadio I	64	47.8
Estadio II	30	22.4
Estadio III	12	9
Estadio IV	28	20.9

IIIS: Índice de inmuno-inflamación sistémica.

Fuente: historias clínicas de pacientes con cáncer pulmonar atendidos en oncología del Hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta y Hospital Víctor Lazarte Echegaray, 2013-2018.

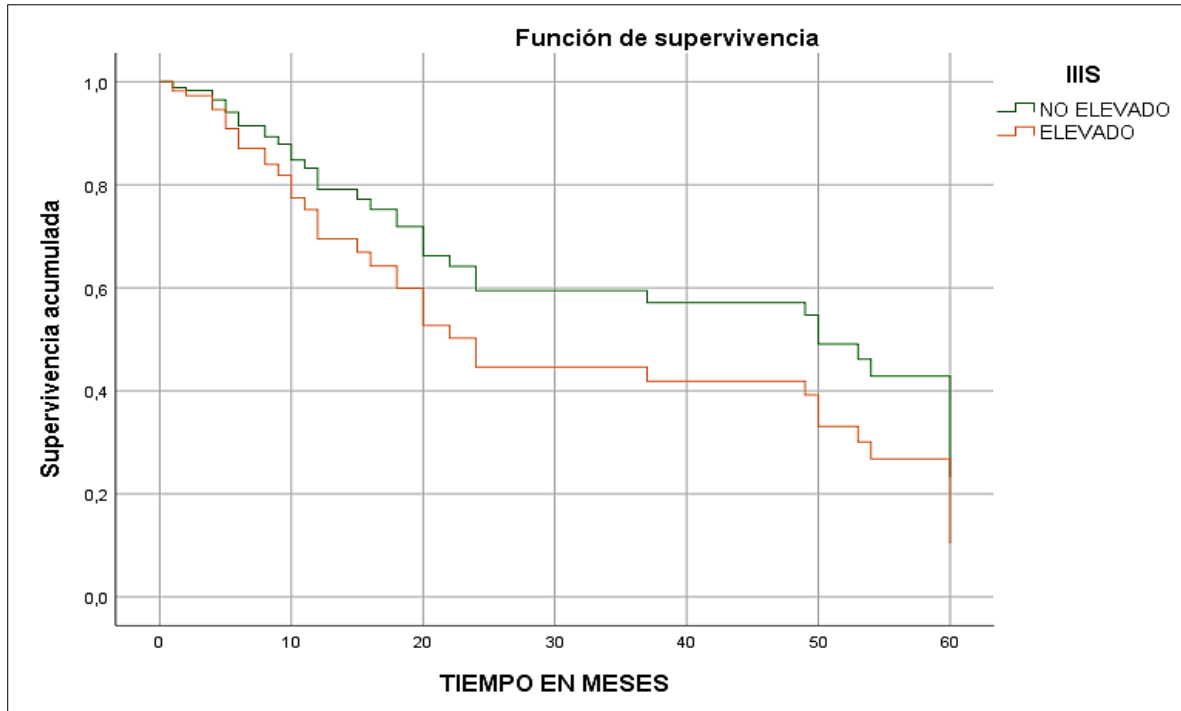


Figura 1. Sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar según el índice inmuno/inflamación sistémica.

Fuente: historias clínicas de pacientes con cáncer pulmonar atendidos en oncología del Hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta y Hospital Víctor Lazarte Echegaray, 2013-2018.

Tabla 2. Análisis univariado de los factores en la sobrevida quinquenal de pacientes con cáncer pulmonar.

Factor	Sobrevida (%)			Mantel Cox	p
	12 m	36 m	60 m		
Sexo					
Femenino	69.5	54.6	7.0	1.273	0.259
Masculino	49.0	49.0	16.3		
Tabaquismo					
Si	6.5	0.0	0.0	35.237	<0.001
No	69.9	62.9	13.7		
Diabetes mellitus					
Si	25.2	15.1	0.0	23.117	<0.001
No	73.1	68.5	38.7		
Hipertensión arterial					
Si	61.5	61.5	0.0	0.014	0.907
No	57.6	44.3	23.0		
IIIS					
Elevado	62.6	48.7	10.3	2.386	0.122
No elevado	54.1	49.6	24.8		
Estadios					
Estadio I	84.5	84.5	69.1	56.935	<0.001
Estadio II	77.5	68.9	7.8		
Estadio III	36.3	36.3	0.0		
Estadio IV	14.3	4.7	0.0		

IIIS: Índice de inmuno-inflamación sistémica.

Fuente: historias clínicas de pacientes con cáncer pulmonar atendidos en oncología del Hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta y Hospital Víctor Lazarte Echegaray, 2013-2018.

Tabla 3. Análisis multivariado en la sobrevida quinquenal de pacientes con cáncer pulmonar.

	Wald	B	Sig.	HR	IC 95%
IIIS elevado	20.923	2.049	<0.001	7.762	3.226-18.678
Edad	0.637	0.013	0.425	1.013	0.981-1.046
Sexo	0.110	0.101	0.740	1.106	0.609-2.010
Tabaquismo	5.787	1.042	0.016	2.836	1.213-6.630
Diabetes mellitus	1.210	0.413	0.271	1.511	0.724-3.156
Hipertensión arterial	0.406	-0.259	0.524	0.772	0.349-1.710
Estadio I	31.379	REF	0.000	REF	REF
Estadio II	3.038	0.856	0.081	2.354	0.899-6.167
Estadio III	11.868	2.390	0.001	10.910	2.801-42.488
Estadio IV	25.499	2.741	<0.001	15.509	5.351-44.945

IIIS: Índice de inmuno-inflamación sistémica.

Fuente: historias clínicas de pacientes con cáncer pulmonar atendidos en oncología del Hospital de alta complejidad Virgen de la Puerta y Hospital Víctor Lazarte Echegaray, 2013-2018.

IV. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue demostrar y evaluar si el índice inmuno/inflamación sistémica elevado es un predictor de sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” y Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante un periodo 2013-2018, ya que el cáncer de pulmón es la causa de muerte más frecuente por neoplasias. Mundialmente representa el 12.4% de todos los cánceres, y logra una mortalidad del 17.6%. Así mismo el índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado al correlacionarse con la combinación de trombocitos, neutrófilos y linfocitos (implicadas en los procesos onco-inflamatorios), ha obtenido mejores resultados que otros tipos de marcadores en donde los autores asumen esta mayor potencia de predicción en base a que el IIS reflejaría de mejor forma la relación inmunidad / inflamación existente en los procesos oncológicos (17). La hipótesis parte de la teoría que los neutrófilos alteran el microambiente tumoral promoviendo la proliferación de células tumorales, invasión, metástasis y la senescencia celular a través de la las vías extrínseca e intrínseca de la inflamación cuyo fin es proponer un nuevo indicador sencillo y poco invasivo que pueda ayudar a seleccionar los pacientes con potencial riesgo de muerte y encaminar una mejor terapia.

Se halló un rango de edad entre 33 y 93 años con promedio de edad 69,9 años. El porcentaje de mortalidad fue de 38,1%. Estos resultados son concordantes con otros estudios, tales como el de Molina AJ, Garcia Martínez. El cáncer de pulmón afecta sobre todo a personas entre los 60 y 65 años de edad como promedio y menos de 15 % son menores de 30.(30)

En el análisis univariado para los factores pronósticos de sobrevida, usando el test de Log-Ran, las siguientes covariables estuvieron asociados significativamente con la sobrevida quinquenal: edad con una significancia ($p=0.000$) lo que evidencia relevante relación y esto concuerda con la sociedad americana de cáncer .La neoplasia de pulmón principalmente ocurre en las personas de edad avanzada la mayoría de las personas diagnosticadas con cáncer de pulmón tiene 65 años o más; un número muy pequeño de personas diagnosticadas tienen menos de 45 años. La edad media de las personas en el momento del diagnóstico es aproximadamente 70 años por lo cual es uno de los canceres con alta tasa de mortalidad.(29)

Los antecedentes de tabaquismo ($p=0.000$) la sobrevida fue de 6.56% y 0%; mientras que para los que carecían de ese antecedente fue de 69.91%, 62,92% y 13.74%. Los pacientes con antecedente de tabaco ($HR = 2.836$, IC 95% 1.213 – 6.630, $p=0.016$) tienen 1,836 veces más riesgo de haber fallecido en el mes 60 de seguimiento en comparación con los pacientes que no evidencian antecedentes de tabaco. Según Mónica Pérez Ríos esta estimación de la mortalidad atribuible al tabaquismo destaca claramente el gran impacto del tabaquismo en la mortalidad por cáncer de pulmón es debido a las sustancias químicas potentes que tiene el tabaco que produce el avance más rápido de su enfermedad.(32)

Luego de realizar el análisis multivariado (Tabla 3) aplicando la regresión de Cox, se encontró que para este modelo el antecedente de tabaco fueron significativos y considerados como factores de riesgo de esta manera el autor Juan W.Sinser Sierra describe que el tabaquismo es la principal causa de cáncer de pulmón que participa tanto en la etiología y dependiendo de la intensidad, duración, tipo histológico, el estadio de la enfermedad y el efecto del tratamiento. (33).

En cuanto los antecedentes de diabetes mellitus su significancia ($p=0.000$) según estudios Duarte Jb, sugieren que los cánceres de pulmón son un problema creciente en personas con diabetes tipo 2. Durante un período de 10 años, los diabéticos mostraron un aumento 30% mayor en la incidencia y mortalidad de cáncer de pulmón en comparación con sus pares sin diabetes. (32)

En los resultados en cuanto a los estadios del cáncer pulmonar con una significancia ($p=0.000$) nos permiten apreciar que la sobrevida quinquenal está relacionada con los estadios más bajos del cáncer, con probabilidades de sobrevida de 69.14% para el estadio I, 7.88% para el estadio II y 0% para los estadios III y IV. La Sociedad Americana Contra el Cáncer las estadísticas sobre la supervivencia en las personas con cáncer de pulmón dependen de la etapa o estadiaje de la enfermedad al momento del diagnóstico(29).

El estadiaje es de suma importancia para el pronóstico de vida ,según nuestros resultados abordaron paciente con estadio más avanzado menos supervivencia más riesgo de mortalidad en paciente con cáncer de pulmón .Los pacientes en estadio III del cáncer (HR = 10.910, IC 95% 2.801 – 42.488,

p=0.001) tienen 9,91 veces más riesgo de haber fallecido en el mes 60 de seguimiento en comparación con los que están en estadio I, de la misma manera los pacientes en estadio IV del cáncer (HR = 15.509, IC 95% 5.351 – 44.945, p=0.000) tienen 14.509 veces más riesgo de haber fallecido que los que están en estadio I. En el análisis multivariados aplicando la regresión de Cox, se encontró que para este modelo el estadio fueron significativos y considerado como factores de riesgo el estadiaje que es de suma importancia para el pronóstico de vida del paciente con cáncer de pulmón según nuestros resultados abordaron paciente con estadio más avanzado menos supervivencia más riesgo de mortalidad.

Los pacientes en estadio III del cáncer (HR = 10.910, IC 95% 2.801 – 42.488, p=0.001) tienen 9,91 veces más riesgo de haber fallecido en el mes 60 de seguimiento en comparación con los que están en estadio I, de la misma manera los pacientes en estadio IV del cáncer (HR = 15.509, IC 95% 5.351 – 44.945, p=0.000) tienen 14.509 veces más riesgo de haber fallecido que los que están en estadio I. Esto se corrobora con La Sociedad Americana Contra el Cáncer las estadísticas sobre la supervivencia en las personas con cáncer de pulmón el estadio más avanzado mayor mortalidad (29).

Otros factores como el género, la hipertensión arterial, no alcanzaron significancia estadística con la supervivencia ya que más dependía del estadio en que se encuentre el paciente lo cual hubo una discordancia con algunos autores como King's College de Londres, que dice que los niveles altos de presión arterial podrían relacionarse con un mayor riesgo de desarrollar cáncer o de morir por esta enfermedad, según un estudio se hallan diferencias entre

sexos, con un riesgo superior de desarrollo del 10 al 20 por ciento en hombres y cifras similares de mortalidad en hombres y mujeres con tensión alta(34).

Luego de realizar el análisis multivariado (Tabla 3) aplicando la regresión de Cox, se encontró que para este modelo solamente el ISS elevado, fueron significativos y considerados como factores de riesgo. Esto fue indicado por otros autores como Ruonan Yang, Qian Chang, Xianchun Meng quienes señalaron a través de un metaanálisis que el índice de inmunoinflamación sistémica (SII), sobre la base de los recuentos de linfocitos, neutrófilos y plaquetas, es un factor pronóstico ya que según el análisis que se hizo a los subgrupos se indicó que el SII (Índice de inmunidad inflamación sistémica) por encima del valor de corte podría predecir una peor supervivencia general en cáncer de pulmón no microcitico(17).

Los pacientes con el índice inmuno/inflamación sistémica elevado (HR = 7.762, IC 95% 3.226 – 18.678, p=0.000) tienen 6,76 veces más riesgo de haber fallecido en el mes 60 de seguimiento en comparación con los pacientes con índice inmuno/inflamación sistémica no elevado, esta significancia en el análisis multivariado nos permite considerar al índice inmuno/inflamación sistémica como un predictor de sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar.

Según kusunoki K(35), señalan que el índice de inflamación sistémica elevado del cáncer de pulmón se considera un biomarcador pronóstico útil de los resultados clínicos en pacientes con neoplasias malignas. El estudio que hicieron fue el estado bajo del índice de cáncer de pulmón avanzado se correlacionó significativamente con la histología indiferenciada (p = 0,004), la

progresión del estadio T ($p < 0,001$), la resección R1 / R2 para cirugía primaria ($p = 0,004$) y la metástasis a distancia ($p < 0,001$).

El análisis multivariado mostró que el estado de índice de cáncer de pulmón avanzado era un factor pronóstico independiente tanto para la supervivencia global (HR = 3,21 (IC del 95%, 1,97-5,19); $p < 0,001$) como para la supervivencia libre de enfermedad (HR = 2,13 (IC del 95%), 1,23-3,63); $p = 0,008$) en pacientes con cáncer de pulmón (35). Tomita M, Etmoyt, señalaron en marcha una investigación retrospectiva analítica para objetivar el rol del IIS en la detección del riesgo de muerte de pacientes con cáncer broncogénico, contando con 340 personas diagnosticadas con CP macrocítico resecable, que se sometieron a cirugía curativa. El corte óptimo del IIS fue de 471.2, en donde un valor superior se asociaba a un estadio patológico más alto, y menor supervivencia a los 5 años ($p=0.007$), concluyendo que este marcador sirve índice de supervivencia en personas con cáncer broncogénico resecable de tipo microcítico (23).

Para entender el rol del IIS tenemos que conocer el papel que juegan sus componentes, por ejemplo, los linfocitos juegan un papel fundamental en la destrucción inmunológica celular de células malignas (36), y los neutrófilos se incrementan como respuesta a la patogenia cancerígena(37). La trombocitosis es un síndrome paraneoplásico y estudios previos la relacionan con el desarrollo y progresión del tumor (38). Los pacientes con un IIS alto a menudo tienen trombocitosis, neutrofilia o linfopenia; por lo tanto, puede indicar una respuesta inflamatoria más fuerte y una respuesta inmune más débil en los pacientes.

Se reconocen algunas limitaciones en el estudio, empezando por la cantidad de pacientes perdidos en el tiempo de quienes no se conocía si habían fallecido, se habían trasladado o simplemente dejaron de controlarse. Para el estudio de las variables fue tomado de lo que estaba escrito en las historias clínicas, pudiendo presentarse un sesgo de información, que se trató de disminuir contrastando la información de la historia clínica oncológica con la historia clínica neumológica. Así mismo, se tuvo que requerir los datos de dos hospitales para conseguir el tamaño muestral, sin embargo, esto conllevó a que la histopatología sea analizada por dos equipos diferentes de patólogos. Finalmente, solo se consideró el tipo histológico de células no pequeñas, dejando un grupo importante de otros tipos de CP.

V. CONCLUSIONES

- Sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar e índice inmuno/inflamación sistémica elevado fue del 10.3%
- La sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar e índice inmuno/inflamación sistémica no elevado fue del 24.8%
- El índice inmuno/inflamación sistémica elevado es un predictor de sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar.
- El antecedente de tabaquismo y el estadiaje tumoral III y IV fueron factores predictores de peor sobrevida quinquenal en pacientes con cáncer pulmonar.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda en las covariables agregar antecedente familiares ya que si el paciente sobrevive de cáncer de pulmón, hay riesgo de que pueda tener otro cáncer de pulmón, especialmente si fuma si tiene un familiar con cáncer recidivante.
- Se recomienda la consideración de pacientes con evidencia clínica de infección (neumonía, infección de tracto urinario, emergencia quirúrgica, sepsis, entre otros) ya que en estos pacientes son más susceptibles de contraer cualquier infección, esto se debe a que la enfermedad y algunos tratamientos, especialmente la quimioterapia, pueden debilitar las defensas y el sistema inmune.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerrero C, Serván E, Rodríguez R, Montañez JC, Gómez H. Lung cáncer in México: findings from the Global Burden of Disease Study, 1990-2016. *Salud publica mex.* 2019; 61(3): 240-8.
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(4): 271-89.
3. EIU Roche Lung cancer in Latin America: Time to stop looking away Español (Online). 2018 (accesado el 10 de setiembre de 2019). URL disponible en: http://www.vi-da.cl/wp-content/uploads/2018/09/EIU_Roche-Lung-cancer-in-Latin-America_Time-to-stop-looking-away_Espa%C3%B1ol.pdf
4. D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO

- clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5): 116–9.
5. Liga de la lucha contra el cáncer. Análisis de la situación actual del cáncer en el Perú – 2019.
 6. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016; 25: 447-68.
 7. Travis T, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson A. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(9): 1240-2.
 8. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016; 48(3): 889-902.
 9. Raaschou O, Andersen ZJ, Beelen R. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013; 14: 813–822.
 10. Powell HA, Iyen B, Baldwin DR. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 6–11.
 11. Wang Y, McKay JD, Rafnar T. Rare variants of large effect in BRCA2 and CHEK2 affect risk of lung cancer. *Nat Genet* 2014; 46: 736–741.
 12. Cupp J, Culakova E, Poniewierski M, Dale D, Lyman G, Crawford J. Analysis of Factors Associated With In-hospital Mortality in Lung Cancer Chemotherapy Patients With Neutropenia. *Clin Lung Cancer.* 2018; 19(2): e163-e169.

13. Ostan R, Lanzarini C, Pini E. et al. Inflammaging and Cancer: A Challenge for the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2015; 7: 2589–21.
14. Huang QT, Zhou L, Zeng W. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41:2411–2418.
15. Cummings M, Merone L, Keeble C. Preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer*. 2015; 113: 311–320.
16. Zhou WJ, Wu J, Li X. Effect of preoperative monocyte-lymphocyte ratio on prognosis of patients with resectable esophagogastric junction cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2017; 39:178–183.
17. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer*. 2018; 9(18): 3295-302.
18. Fu H, Zheng J, Cai J, Zeng K, Yao J, Chen L, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 47(1): 293-301.
19. Chen J, Zhai E, Yuan Y, Wu K, Xu J, Peng J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(34): 6261-72.
20. Chen L, Yan Y, Zhu L, Cong X, Li S, Song S, et al. Systemic immune-inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in

- patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2017; 9: 849-67.
- 21.** Yang Z, Zhang J, Lu Y, Xu Q, Tang B, Wang Q, et al. Aspartate aminotransferase-lymphocyte ratio index and systemic immune-inflammation index predict overall survival in HBV-related hepatocellular carcinoma patients after transcatheter arterial chemoembolization. *Oncotarget.* 2015; 6:43090-8.
- 22.** Tong YS, Tan J, Zhou X. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med* 2017; 15: 221.
- 23.** Tomita M, Ayabe T, Maeda R. Systemic immune-inflammation index predicts survival of patients after curative resection for non-small cell lung cancer. *In Vivo* 2018; 32: 663–7.
- 24.** Deng C, Zhang N, Wang Y, Jiang S, Lu M, Huang Y, et al. High systemic immune-inflammation index predicts poor prognosis in advanced lung adenocarcinoma patients treated with EGFR-TKIs. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(33): e16875.
- 25.** 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.* 2019: e22964.
- 26.** Manzini, J. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta bioeth.* [Internet]. 2019. [accesado el 10 de setiembre de 2019]; 6(2). Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2000000200010&lng=es.

27. Ley general de salud. [Internet]. 2021. [accesado el 10 de setiembre de 2019]; 1(1): 27. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/upload/uploaded/pdf/leyn26842.pdf>
28. Código de ética y deontología. [Internet]. 2018. [accesado el 10 de setiembre de 2019]; 1-18. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2020/01/CODIGO-DE-ETICA-Y-DEONTOLOG%C3%8DA.pdf>
29. La Sociedad Americana Contra El Cáncer. [Internet]. 2021. [accesado el 10 de enero de 2021]; 1-18. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html>
30. Molina AJ, García Martínez L, Zapata Alvarado J, Alonso Orcajo N, Fernández Villa T, Martín V. Tendencia de la incidencia de cáncer de pulmón en un área de salud. Arch Bronconeumol. 2015; 51(11): 535.
31. Duarte M, Romero F, Espinosa L, Sanchez R. Diabetes y cancer ¿es real association. Med int Mex. 2016; 32(3): 318-329
32. Pérez M, Schiaffino A, Montes A, Fernández E, López M, Martínez J, et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España. 2016.
33. Zinser J. Tabaquismo y cáncer de pulmón. Salud pública Méx. 2019; 61(3): 303-7.
34. Coebergh J. Los niveles elevados de presión arterial se pueden asociar con riesgo de cáncer. Registro de Cáncer Eindhoven de Holanda. 2016.

35. Kusunoki K, Toiyama Y, Okugawa Y, Yamamoto A, Omura Y, Ohi M, et al. El índice de inflamación del cáncer de pulmón avanzado predice los resultados de los pacientes con cáncer colorrectal después de la resección quirúrgica. *Dis Colon Rect.* 2020; 63 (9): 1242-1250.
36. Vogt R. Leveling Up the Controversial Role of Neutrophils in Cancer: When the Complexity Becomes Entangled. *Cells.* 2021; 10(9) :2486.
37. Menetrier C, Ray I, Yves J, Caux C. Lymphopenia in Cancer Patients and its Effects on Response to Immunotherapy: an opportunity for combination with Cytokines? *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 85.
38. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Hempel D, Tucker SC, Honn KV. Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Rev.* 2017; 36: 249–62.

VIII. ANEXOS

ANEXO 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“ÍNDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA ELEVADO COMO PREDICTOR DE SOBREVIDA QUINQUENAL EN PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR”

- **Fallecido:** SI () NO ()
- **Sexo:** M () F () **Edad:** _____ años
- **Plaquetas:** _____
- **Neutrófilos:** _____
- **Linfocitos:** _____

- **IIIS:** _____ >660 () <660 ()
- **Antecedente de tabaquismo:** SI () NO ()
- **Comorbilidades:** SI () NO () DM-2 () HTA ()
- **Estadialaje Tumoral**
 - I () II () III () IV ()