



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina
Departamento de Posgrado del Área de la Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades de Puebla
Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel
Ávila Camacho

**“Valor pronóstico de las relaciones
plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos en
pacientes con tumores del estroma
gastrointestinal en la Unidad Médica de Alta
Especialidad Hospital de Especialidades de
Puebla”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en
CIRUGÍA GENERAL

Presenta:

Alí Mahatma Cruz Paz

Directores:

José Manuel Carlos Segura
González

Álvaro José Montiel Jarquín

Carlos Alberto López Bernal

H. Puebla de Zaragoza, Pue. 2022





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073

FECHA **Martes, 16 de marzo de 2021**

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Valor pronóstico de las relaciones plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2021-2101-016

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Gobierno de México



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
C.M.N. GRAL. DE DIV. "MANUEL ÁVILA CAMACHO"
Dirección de Educación e Investigación en Salud



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 09 de Febrero del 2022

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: *Jose Manuel Carlos Segura González*
Alvaro José Montiel Jarquín
Carlos Alberto Lopez Bernal

DE LA TESIS TITULADA:
Valor pronóstico de las relaciones plaquetas/linfocitos, neutrofilos/linfocitos en pacientes con tumores del estomago gastrointestinal en la unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: *Ali Muhatma Cruz Paz*

DE LA ESPECIALIDAD: *Cirugia General*

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCS CON

NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: *Folio R-2021-2101-016*

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

[Handwritten signature]
Dr. Manuel Segura González
NOMBRE, FIRMA Y FECHA DE FIRMA
Ced. Prof. 66
Mg. - 41451

[Handwritten signature]
Dr. Alvaro José Montiel Jarquín
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
Mat. 92201703

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 22 de noviembre de 2021.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

Ei (ia) suscrito (a) Ali Mahatma Cruz Paz, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Cirugía General de fecha marzo 2018 febrero 2022 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en cirugía general, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Valor pronóstico de las relaciones plaquetas/linfocitos neutrófilos linfocitos en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla.

_____ el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) José Manuel Carlos Segura González, Álvaro José Manuel Jarquín, Carlos Alberto Lopez Bernal. en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Ali Mahatma Cruz Paz

Nombre y firma

RESUMEN

TÍTULO: Valor pronóstico de las relaciones plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla.

AUTORES: Cruz-Paz Ali Mahatma, Montiel-Jarquín Álvaro José, Segura-González José Manuel Carlos, López-Bernal Carlos Alberto.

Correspondencia: mahatma_med@hotmail.com

ANTECEDENTES: distintos estudios consideran que las relaciones neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos reflejan la respuesta inflamatoria sistémica y el pronóstico clínico de una gran cantidad de neoplasias. Sin embargo, el valor pronóstico independiente de estas relaciones para pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) sigue siendo discutible pese a ser un factor fácilmente evaluable.

OBJETIVO: Determinar el factor pronóstico de las relaciones plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal.

MATERIAL Y METODOS: se revisó retrospectivamente a todos los pacientes con GIST diagnosticados y tratados quirúrgicamente en la unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades Puebla en el periodo comprendido del 1º de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2018. Se calcularon las relaciones neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos en forma preoperatoria; para determinar supervivencia global, se utilizó regresión de Cox, Curvas de Kaplan Meier en el programa estadístico Statistical Package for Social Science v 23 para Windows, se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión.

RESULTADOS: de los 34 pacientes incluidos en el estudio la edad media fue 56.09 años, con respecto al género de los pacientes 61.8% fueron masculinos y 38.2% mujeres; la lesión primaria se localizó en estómago en 41.2%, yeyuno, colon y recto en el 17.6% respectivamente; en duodeno e íleon 11.8% respectivamente, con tamaño promedio de 8.02 cm; en relación a la clasificación de riesgo NIH: 2.9% muy bajo riesgo, 17.6% bajo riesgo, 23.5% riesgo intermedio y 55.9% alto riesgo. La duración media del seguimiento fue de 63.5 meses. La relación alta plaquetas/linfocitos no demostró ser un factor de riesgo para pronóstico malo para la supervivencia OR=1,455 I.C 95% [0.281–7,530], $p=0.654$, y la relación alta neutrófilos/linfocitos tampoco demostró ser un factor de riesgo para tener pronóstico malo para la supervivencia OR=1,261 I.C 95% [0.281–5.664], $p=0.762$.

CONCLUSIONES: la relación preoperatoria alta de plaquetas / linfocitos, neutrófilos/ linfocitos no demostró ser un factor de riesgo independiente para tener pronóstico malo para la supervivencia

PALABRAS CLAVES: GIST; plaquetas; neutrófilos; linfocitos; pronóstico.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis padres por brindarme el apoyo durante este largo proceso de formación como médico especialista, porque no hubo día en que no recibiera una palabra de aliento, cariño y comprensión, por recordarme día con día que el ser médico implica profesionalismo, humanismo y amor por la noble labor que realizo, pero sobre todo por su amor incondicional.

Debo agradecer de manera especial y sincera a cada uno de mis maestros todos ellos ejemplo de profesionalismo, por brindarme cada uno de sus consejos, experiencia y conocimiento científico, pero sobre todo, por enseñarme el arte de la cirugía.

A mis asesores de tesis ejemplo y modelo a seguir como cirujanos y personas, por su comprensión y paciencia para la realización de este trabajo, por su entrega académica durante mi estancia en este hospital.

DEDICATORIA

Esta tesis la dedico a mis padres, Rafael y Obdulia quienes siempre me han apoyado para llegar a cumplir mis metas profesionales, ambos mi ejemplo de superación profesional, muchos de mis logros incluido éste se los debo a ustedes.

INDICE

1.-ANTECEDENTES	1
1.1- ANTECEDENTES GENERALES	1
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	9
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
3.- JUSTIFICACIÓN	12
4.- MATERIAL Y MÉTODOS	13
4.1.-TIPO DE ESTUDIO	13
4.2.-PACIENTES	13
4.3.-INSTRUMENTOS	13
4.4.-PROCEDIMIENTOS	13
4.5.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
5.-RESULTADOS	15
6.-DISCUSION	25
7.-CONCLUSIONES	28
8.-BIBLIOGRAFÍA	29
9.- ANEXOS	33
9.1.-DEFINICIÓN DE VARIABLES	33
9.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	36
9.3.-CONSENTIMIENTO INFORMADO	37
9.4 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	38
9.5 ESCALA DE FLETCHER	40

1.-ANTECEDENTES

1.1- ANTECEDENTES GENERALES

- Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son las neoplasias de origen mesenquimatoso más comunes localizadas en el tracto gastrointestinal con localización subepitelial y en ocasiones a nivel de otros tejidos blandos intraabdominales (1)(2).

Estos tumores tienen su origen en las células intersticiales de Cajal, las cuales se encuentran en el plexo mientérico del tracto digestivo y son consideradas las células marcapasos de las contracciones peristálticas (1)(2).

Los GIST tienen características morfológicas específicas, generalmente son positivos para CD117 (c-kit) y en su gran mayoría albergan mutaciones activadoras en los genes del receptor de tirosina quinasa KIT o del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) (3).

De manera inicial estos tumores no fueron reconocidos como entidades específicas, hasta la aparición de herramientas diagnósticas las cuales permitieron el conocimiento biológico y la reclasificación de los tumores mesénquimales (4).

Los GIST no son clasificados como tumores benignos o malignos, aproximadamente del 10 al 30% de estos tumores tiene un curso clínico maligno por lo que se consideran tumores potencialmente malignos con riesgo: muy bajo, bajo, intermedio o alto y esto depende de distintos factores pronósticos, los cuales incluyen histología, localización, tamaño tumoral e índice mitótico (2).

Hasta el momento la resección quirúrgica y el diagnóstico temprano es el mejor enfoque de tratamiento para los GIST localizados, sin embargo, a pesar de una adecuada resección, se observa una recurrencia postoperatoria en aproximadamente el 50% de los pacientes; por lo tanto, las terapias dirigidas molecularmente son parte importante del tratamiento y mejoran el pronóstico de los pacientes (2).

- Epidemiología

Los GIST son un subtipo de sarcomas de tejidos blandos y componen aproximadamente la quinta parte de ellos, con una incidencia anual aproximada de 10 por millón de habitantes (5). Son considerados las neoplasias mesénquimales más frecuentes con afección a nivel del tracto digestivo, representando del 0,1% al 3% de todas las neoplasias gastrointestinales (1)(6).

En Estados Unidos de América se reporta una incidencia anual de 10 a 15 personas por millón de habitantes y hasta 5000 a 6000 casos nuevos cada año (6).

La incidencia en México es de 9.7 casos por millón de habitantes (7). La mayor serie de casos publicada en nuestro país a cargo de la Dra. Isabel Alvarado Cabrero et, al. incluyo un total de 275 GIST y determinó que la localización más frecuente es estómago (40%), seguido de intestino delgado (35%), colon y recto (12%), cavidad abdominal en el 11% de los casos y por ultimo a nivel de esófago en el 2% de los casos, con una relación hombre mujer 1:1 y una edad media de diagnóstico de 61 años (8).

Ambos sexos son afectados con una frecuencia similar y se ha reportado en todos los grupos de edad, sin embargo la edad media al diagnóstico se encuentra en individuos por arriba de los 50 años de edad (1)(4). Los casos reportados en niños y adultos jóvenes corresponden a GIST pediátricos y con asociación síndrómica los cuales son poco comunes (9).

- Factores de riesgo

La mayoría de los GIST son de naturaleza esporádica, por lo tanto no se encuentra establecida la relación causal de dicha patología, sin embargo existen casos asociados a un síndrome clínico específico, como es el caso de los GIST familiares donde existe mutación de los exones 8, 11, 13 o 17 del gen KIT, lo cual confiere un alto riesgo de desarrollar GIST gástrico e intestinal a partir de los 18 años; de igual manera existen otros síndromes clínicos como la triada de Carney, un síndrome hereditario raro que afecta a mujeres jóvenes y niñas en las cuales, la pérdida de la expresión de la subunidad B del succinato deshidrogenasa condiciona la asociación de condromas pulmonares, para gangliomas y GIST gástrico (1).

La asociación que tienen los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y el riesgo de desarrollar GIST sobre todo en intestino delgado está reportada con una prevalencia de 7%, son en su gran mayoría multifocales, de histología fusiforme y con tasas mitóticas bajas (1).

- Sitios de presentación

Los GIST se originan en cualquier parte del tracto digestivo desde esófago hasta el ano, siendo su localización más habitual el estómago (50-60%), seguido en frecuencia por el intestino delgado proximal (30-35%), en menor frecuencia se localizan en colon y recto (5%), y esófago (<1%); no obstante pueden desarrollarse en cualquier parte de la cavidad abdominal incluyendo epiplón, mesenterio y retroperitoneo, los cuales son considerados tumores extraintestinales (1).

El término GIST extraintestinal engloba tumores cuyo origen primario se encuentra a nivel de epiplón, mesenterio, retroperitoneo e incluso pleura; las teorías de su génesis incluyen el desarrollo de estos tumores a partir de células de Cajal ectópicas y/o a partir de células mesénquimales progenitoras pluripotenciales. Los GIST de origen visceral que surgen en hígado y bazo son extremadamente raros, a menudo son la expresión de metástasis de tumores primarios ocultos de origen gastrointestinal (10).

- Histopatología

El diagnóstico histopatológico de GIST depende de la morfología y hallazgos inmunohistoquímicos. La morfología celular incluye: predominantemente fusiforme (70%), epitelioides (20%) o de tipo mixto (10%) (6)(9).

La diferenciación histopatológica de los tumores mesénquimales es difícil ya que se debe realizar el diagnóstico diferencial con leiomiomas, neurinomas, tumores desmoides, schwannomas y tumores de la vaina del nervio periférico por lo que la inmunohistoquímica es indispensable para la diferenciación. La positividad a determinados marcadores como el KIT (CD 117), ante hallazgos morfológicos compatibles con GIST, son características que definen el diagnóstico, sin embargo, aproximadamente el 5% de los GIST son negativos para KIT, considerándose que su positividad por sí sola no es suficiente para emitir un diagnóstico, por lo tanto se deben incluir pruebas adicionales como CD34, DOG1, PDGFRA, Desmina, proteína S-100, entre otros (9).

La inmunohistoquímica como herramienta diagnóstica histopatológica es indispensable, la expresión de KIT se encuentra en el 95 % de los casos, DOG1 (98%), PDGFRA (80%), CD34 en 70-80% de los casos. Los GIST deficientes del complejo succinato deshidrogenasa son en su mayoría asociados a síndromes clínicos como la tríada de Carney (GIST, paraganglioma y condroma pulmonar) y el síndrome de Carney-Stratakis; muestran morfología epitelioides o mixta, mientras que la morfología fusiforme en este contexto es rara (10).

El conteo mitótico representa un valor pronóstico que determina el grado de malignidad; aunado a otros factores, éste debe ser expresado como el número total de mitosis en un área de 5 mm² lo cual debe sustituir al conteo convencional de mitosis en 50 campos de alto poder (9).

Fletcher et al. Introdujo el primer sistema de clasificación de riesgo denominado Criterios (NIH), para predecir el comportamiento maligno de los GIST a partir del conteo mitótico y tamaño tumoral como se muestra en la tabla A; una modificación al sistema desarrollada por Miettinen y Lasota introdujo como tercer factor pronóstico el sitio primario del tumor lo que llevo al desarrollo de los criterios de Miettinen-AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) (10).

Tabla A: Criterios de Fletcher		
Riesgo	Tamaño	Índice mitótico
Muy bajo riesgo	<2 cm	<5 mitosis/50 CGA
Bajo riesgo	2-5 cm	<5 mitosis/50 CGA
Riesgo intermedio	< 5 cm	6-10 mitosis/50 CGA
	5-10 cm	<5 mitosis/50 CGA
Alto riesgo	>5 cm	5 mitosis/50 CGA
	>10 cm	Cualquier índice mitótico
	Cualquier tamaño	>10 mitosis/50 CGA

Tomado de Rev Chil Cir. 2015; 67(4). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262015000400007>

- Manifestaciones clínicas

Los pacientes con GIST presentan síntomas clínicos variables dependiendo de la localización del tumor. Aproximadamente el 25% de estos se descubre incidentalmente durante estudios de imagen, endoscopia o cirugía realizadas con otros fines diagnósticos, e inclusive los informes en autopsias suponen un 5% de los casos (1).

Los síntomas cuando están presentes son variables y dependen de la localización del tumor, de manera general en orden de frecuencia se reporta: sangrado de tubo digestivo, anemia y dolor abdominal, síntomas inespecíficos causados por el efecto expansivo ejercido por el tumor que incluye dispepsia, náuseas o vómitos, estreñimiento o diarrea, disfagia, saciedad precoz, y en ocasiones pueden presentarse con cuadro de obstrucción intestinal (1)(6). El sangrado lento con posterior anemia, o el sangrado repentino intraabdominal con datos de inestabilidad hemodinámica es una forma de presentación común (5).

La mayoría de estos tumores se presenta como un nódulo único, circunscrito con un tamaño medio de 5 cm, teniendo una localización submucosa en la pared intestinal o con aspecto polipoide (6). En otras series el tamaño medio al momento del diagnóstico es de 6 cm pero puede ser tan grande como tumores >20 cm (5).

Los GITS esofágicos y gástricos generalmente se presentan como hallazgos incidentales y cuando son sintomáticos, los más comunes son disfagia, dolor, reflujo y hemorragia (11). Los GIST duodenales son más comunes en la segunda porción de duodeno, con menos frecuencia se localizan en los segmentos restantes, y se presentan con sangrado digestivo hasta en el 75% de los casos o pueden presentar síntomas de obstrucción ampular (12). Los GIST rectales se presentan en su gran mayoría con dolor, sangrado y otros síntomas como estreñimiento, malestar anal, dolor abdominal, cambios en hábito intestinal y síntomas urinarios (13).

Los pacientes que se presentan con enfermedad metastásica manifiesta van del 15% al 47%; la localización más común incluye hígado, peritoneo y epiplón, las metástasis a ganglios linfáticos son raras; las metástasis pulmonares y óseas ocurren en etapas avanzadas (6).

- Diagnóstico

El estudio de imagen para estadificación inicial es la tomografía computarizada de abdomen y pelvis en la cual se observa un tumor circunscrito en la pared de las vísceras abdominales, además de evaluar la presencia de metástasis a distancia; la imagen por resonancia magnética tiene un papel importante para definir la presencia de tumores rectales primarios y para caracterizar la presencia de metástasis hepáticas; la tomografía por emisión de positrones no tiene un valor definido durante la evaluación primaria de estas lesiones (6).

La endoscopía es el estudio por el cual se detectan la mayoría de los GIST (9). La biopsia preoperatoria se considera para evaluar diagnósticos diferenciales o en caso de tumores irresecables o potencialmente irresecables por estudios de imagen en los cuales se plantea neoadyuvancia; en caso de que la neoplasia primaria sea fácilmente resecable y la sospecha de GIST es alta, la biopsia preoperatoria no es necesaria de rutina (6).

Debido a la localización submucosa de estas lesiones una biopsia endoscópica estándar a menudo no es diagnóstica, por lo tanto se prefiere la biopsia con aguja guiada por ultrasonido, biopsia aspiración con aguja fina o ambas (11). Se pueden realizar biopsias mediante endoscopía, sin embargo, el riesgo de recurrencia puede ser subestimado con el conteo mitótico de dicha muestra. En cuanto a las biopsias transabdominales, su realización es controvertida debido al riesgo de ruptura y con ello de siembra tumoral en la cavidad abdominal, aun con resultados controversiales (5).

El ultrasonido endoscópico es una prueba segura y útil para el diagnóstico de las lesiones subepiteliales, sin embargo su precisión para diagnóstico diferencial oscila entre el 45.5% al 48% debido a que lesiones como el linfoma, leiomioma, neurinoma, tumores neuroendocrinos, entre otros, comparten características ecográficas (2).

Los GIST por ultrasonido endoscópico se muestran como lesiones homogéneas, hipocogénicas, pero incluso pueden aparecer como lesiones de aspecto heterogéneo con espacios anecoicos (quísticos), calcificaciones y áreas de ulceración, hallazgos que se asocian de manera poco consistente con riesgo de malignidad y que no han sido validados en estudios prospectivos (14).

- Tratamiento

El tratamiento de estos tumores requiere de un equipo multidisciplinario, el cual incluye médicos oncólogos, patólogos, radiólogos y cirujanos (15). Las últimas directrices señalan que la cirugía es el tratamiento de elección de tumores localizados y potencialmente resecables (16). La cirugía es el único tratamiento con fines curativos para GIST primarios y es recomendada en todo paciente con un tumor mayor de 2 cm; sin embargo, pese a realizar una cirugía con intenciones curativas, existe riesgo de recurrencia local o enfermedad metastásica en aproximadamente el 40-50% de los casos (17). Los GIST son tumores de consistencia blanda y friable, rodeado por una pseudocapsula, por lo que quirúrgicamente, debe evitarse la rotura de la misma, ya que esto incrementa el riesgo de diseminación y recurrencia (15).

La resección quirúrgica con márgenes libres es el tratamiento de elección de los GIST primarios localizados, no se requiere linfadenectomía ya que estos tumores rara vez presentan metástasis ganglionares (16)(15)(17). La extensión de la resección se relaciona con el sitio anatómico (17).

Los GIST esofágicos plantean un desafío quirúrgico debido a la anatomía, por lo que se requiere de cirugía extensas (esofagectomía) y en casos seleccionados, enucleación tumoral (tumores <5cm), siendo imposible realizar resecciones en cuña. En el caso de GIST de estómago la resección en cuña con márgenes negativos es el tratamiento preferido (11).

Los GIST duodenales tienen una baja incidencia, se tratan mediante resección quirúrgica con márgenes libres (se recomiendan 1-2 cm) sin linfadenectomía, dependiendo de la localización el manejo quirúrgico abarca desde cirugías conservadoras como duodenectomias segmentarias o resección en cuña, hasta duodenectomía conservadora de páncreas y pancreatoduodenectomía; esta última sobre todo cuando el tumor se encuentra en la segunda porción de duodeno en su pared medial e involucra la papila, páncreas y bulbo duodenal. Las lesiones localizadas en tercera y cuarta porción de duodeno se pueden manejar mediante duodenoyeyunostomía termino-terminal (12).

Los GIST de recto pueden ser tratados mediante diferentes técnicas las cuales van desde procedimientos transanales, transvaginales o transsacrales en los casos tempranos, hasta cirugías más radicales dependiendo de la localización del tumor y su relación con el margen anal, que va desde una resección local, hasta procedimientos como la resección anterior baja, resección abdominoperineal y exenteración pélvica, sin embargo no se ha estandarizado el tratamiento quirúrgico. De particular importancia la modalidad combinada para el tratamiento de estos tumores ya que la tasa de recurrencias incluso en pacientes con tumores de bajo riesgo es del 25%, por lo que aunque controvertido y a expensas de más estudios, el imatinib preoperatorio con la finalidad de preservar el ano, mejora la calidad de vida del paciente (13).

El término GIST avanzado engloba a pacientes que fueron resecados quirúrgicamente y que tienen enfermedad residual o recurrente, así como aquellos pacientes con metástasis a distancia, en ellos el papel de la cirugía es controversial, por lo que es fundamental la selección individualizada de los casos, ya que su impacto en supervivencia general y libre de progresión es limitado. En estos pacientes el imatinib neoadyuvante puede mejorar el pronóstico al producir un tumor primario resecable para los cuales existiría un beneficio del tratamiento quirúrgico. En el caso de pacientes con enfermedad avanzada y resistente a imatinib, no debe ofrecerse cirugía, a menos que exista una condición de emergencia (hemorragia, perforación y obstrucción) en la cual sea necesaria una intervención con fines paliativos (17).

Los beneficios del imatinib de forma preoperatoria incluyen: citorreducción, disminución de la fragilidad tumoral y de la vascularidad, con ello disminución del riesgo de hemorragia intraoperatoria los que facilita una resección R0, y en caso de respuesta tumoral existe un beneficio para la preservación de órganos previamente afectados (17).

Las indicaciones para el imatinib preoperatorio incluyen: GIST esofágicos y duodenales, además de GIST gástricos con tamaño tumoral grande y que pueden requerir gastrectomía total con fines de citorreducción, de particular importancia se incluyen los GIST rectales en un intento por evitar la resección abdominoperineal. Las limitaciones de la terapia neoadyuvante incluyen, la subestimación del conteo mitótico a partir de biopsias preoperatorias o del tumor resecado lo cual limita la estratificación de riesgos y a su vez dificulta la evaluación de la terapia adyuvante (5).

La duración óptima de tratamiento neoadyuvante es variable en un rango de 4 a 12 meses con una dosis de 400 mg (18). Se debe monitorear la respuesta y continuar el imatinib hasta la cirugía, y posteriormente debe reanudarse hasta completar 3 años de tratamiento por lo menos (5).

El manejo médico con mesilato de Imatinib en los GIST avanzados fue aprobado en el año 2002 por la FDA, a partir del conocimiento de la oncogénesis de estos tumores se ha convertido en la terapia de primera línea con una dosis inicial de 400 mg al día. El imatinib es un inhibidor selectivo de receptores tirosina quinasa, produce el bloqueo de tres moléculas: el receptor transmembrana *KIT*, la oncoproteína *BCR-ABL* y *PDGFRA* (18).

Un ensayo multicentrico, aleatorizado publicado por George D. Demetri et al. En el año 2002 fue determinante para la aprobación del fármaco. En él se evaluó la eficacia y seguridad del fármaco además de evaluar la respuesta antitumoral en un total de 147 pacientes, concluyéndose en este estudio que el 53.7% de los pacientes con tumores avanzados presentan una respuesta parcial; el 27.9% de los pacientes permanecieron con enfermedad estable y ningún paciente presentó respuesta completa, y los efectos secundarios reportados fueron fatiga, diarrea y edema (19).

- Seguimiento

La planificación óptima de seguimiento después de la cirugía o durante y después del imatinib adyuvante es desconocida. Distintas estrategias han sido documentadas, en su gran mayoría la obtención de estudios de imagen a intervalos permite la detección de recurrencias. Una estrategia adecuada es obtener tomografías de abdomen a intervalos de 6 a 12 meses durante los primeros 10 años después de la cirugía o considerar estudios de imagen con intervalos de 3 o 4 meses durante 2 años después de suspender el imatinib adyuvante ya que una gran mayoría de estos tumores recurre en los primeros años (5).

- Pronóstico

Aunque las clasificaciones de riesgo de los GIST en la actualidad son controvertidas, la tasa mitótica, tamaño del tumor, sitio del tumor y ruptura, son los cuatro factores más importantes que determinan el pronóstico según las guías NCCN, ESMO y EUROCAN. Sin embargo, existen otros factores de riesgo independientes como: el grado histológico, profundidad de invasión, metástasis a distancia y las clasificaciones moleculares las cuales juegan un papel importante en el pronóstico de la

enfermedad. A manera de ejemplo la mutación en el exón 9 del gen KIT requiere de mayor dosis de imatinib mientras que la mutación en el exón 18 de KIT se asocia con resistencias farmacológicas y mutaciones en el exón 13 y 17 se asocian con tumores más grandes y GIST gástricos más agresivos (20).

Existen otros factores independientes de peor pronóstico como: sangrado gastrointestinal, índice Ki-67 elevado y tumores de localización extragástrica (20).

En el 2002 se creó el primer sistema de clasificación de riesgo para pronóstico. Fletcher et al. Dividieron a los pacientes en: muy bajo riesgo, bajo riesgo, intermedio y riesgo alto, en base al tamaño e índice mitótico; en el año 2006 se agrega una modificación por Miettinen et al, conocida como clasificación AFIP, en la cual se agrega la ubicación primaria del tumor como factor pronostico importante. La última modificación se realizó en el año 2008 por Joensuu et al, determinando que cualquier tumor >10 cm independientemente del índice mitótico debe ser clasificado como de alto riesgo; un tumor >5 cm con un índice mitótico >5/50 CAP de igual manera se clasifica como de alto riesgo y agrego el factor de la ruptura tumoral, lo que derivó en el índice NIH- modificado como se muestra en la tabla (20).

The differences between the versions of the guidelines for assessing malignant potential

Predicted malignant potential	NIH classification (2002)	AFIP classification(2006)	M-NIH classification(2008)
Very low	< 2 cm and < 5 mitotic index	Gastric, <2-5 cm and ≤ 5 mitotic index	Any, <2 cm and ≤ 5 mitotic index
Low	2-5 cm and < 5 mitotic index	Gastric, >5-10 cm and ≤ 5 mitotic index Extra-gastric, >2-5 cm and ≤ 5 mitotic index	Any, >2-5 cm and ≤ 5 mitotic index
Moderate	< 5 cm and 6-10 mitotic index	Gastric, >10 cm and ≤ 5 mitotic index or >2-5 cm and >5 mitotic index Extra-gastric, >5-10 cm and ≤ 5 mitotic index	Gastric, ≤ 5 cm and >6-10 mitotic index or >5-10 cm and ≤ 5 mitotic index
High	5-10 cm and < 5 mitotic index or >5 cm and >5 mitotic index or >10 cm or >10 mitotic index	Extra-gastric, >10 cm and ≤ 5 mitotic index or < 2 cm and >5 mitotic index or >2-5 cm and >5 mitotic index Any, >5-10 cm and >5 mitotic index or >10 cm and >5 mitotic index	Extra-gastric, <5 cm and >5 mitotic index or >5-10 cm and ≤ 5 mitotic index Any, >5 cm and >5 mitotic index or >10 cm or >10 mitotic index or tumor rupture

En los últimos años se han estudiado diferentes factores pronóstico, sin embargo, su validación requiere de estudios con mayor evidencia para ser agregados a las nuevas directrices.

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

En los últimos años se ha estudiado y propuesto índices de inflamación, con la finalidad de identificar a pacientes con riesgo elevado de mortalidad. Estos índices apoyados en conteos a partir de células de sangre periférica han sido estudiados como predictores de mortalidad, supervivencia y recurrencia en cáncer (21). En el caso particular de los GIST, los factores pronóstico se basan en hallazgos histopatológicos posterior a la resección tumoral, además del tamaño del tumor, ubicación y recuento mitótico por lo que es limitado el estudio de los índices de inflamación en estos pacientes (22)(23)(24)(25).

Diversos estudios han evaluado el papel de estas escalas, de ellos la relación neutrófilos/linfocitos es el índice de inflamación que más se ha estudiado en diversas situaciones clínicas las cuales incluyen cáncer de mama, pulmón, gástrico, pancreático, colorrectal, urotelial, además de otras condiciones médicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, tromboembolia pulmonar, síndromes coronarios agudos, entre otros (21).

En el año 2014 se creó el índice de inmunidad inflamación sistémica (IIS), basado en tres líneas celulares (IIS = plaquetas x neutrófilos/ linfocitos) y su utilidad principal es en campo oncológico, de manera inicial usado para seguimiento y posteriormente como factor pronóstico de supervivencia y riesgo de recurrencia (21).

El incremento en el índice de inmunidad inflamación sistémica, es resultado del aumento en el conteo periférico de neutrófilos y plaquetas, el cual refleja un ambiente de inflamación intensa, pero también de un conteo bajo de linfocitos lo cual se traduce en una respuesta inmunitaria débil del paciente; este microambiente inflamatorio en pacientes oncológicos, promueve el desarrollo de metástasis a distancia, recurrencia o progresión de la enfermedad, por lo tanto menor supervivencia (21)(22).

Distintos mecanismos tratan de explicar el motivo por el cual, el conteo periférico celular de neutrófilos, plaquetas y linfocitos, puede asociarse a un peor pronóstico oncológico. Dentro de ellos destacan los siguientes: los neutrófilos son células que producen factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular, interleucina 8 e inhibidores tisulares de metaloproteinasas de la matriz, con lo cual se estimula la angiogénesis, que representa un factor determinante en el crecimiento tumoral y es un requisito para la enfermedad metastásica (26)(27). Se ha postulado que los neutrófilos pueden inhibir el sistema inmunitario, debido a que suprimen la actividad citolítica de células T activadas y células Natural Killer; en contraparte los linfocitos en sangre periférica y tejido peritumoral en algunos estudios se relacionan con inhibición de la proliferación tumoral e inhibición de la actividad metastásica del tumor al producir daño citotóxico, lo cual mejora el pronóstico (26).

Actualmente existen pruebas limitadas para confirmar el pronóstico de las relaciones neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos en GIST. En el año 2013, Pérez et al. del Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center fueron los primeros en demostrar la utilidad de la relación

neutrófilos/linfocitos para valorar el pronóstico de los pacientes. Evaluaron la supervivencia libre de recurrencia en un total de 339 pacientes concluyendo que la relación es un sustituto de mal pronóstico en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal y representa un parámetro que permite predecir la biología tumoral agresiva (23). En el año 2014, Atilla et al. Informaron sus resultados en un total de 67 pacientes concluyendo que la relación neutrófilos/linfocitos puede dar información sobre el estado inflamatorio, agresividad tumoral y determinaron que una relación preoperatoria elevada se asociaba con progresión tumoral y peor pronóstico (26).

Por lo tanto la capacidad pronostica de estas variables aunque se encuentra estudiada para otro tipo de neoplasias, en el contexto de GIST, son pocos los estudios que avalan su utilidad, por lo que son controvertidos los datos a la fecha. Los estudios antes citados y el estudio publicado en el año 2016 el Hospital General de Singapur por el Dr. Brian KP Goh et al. Concluyeron que las relaciones neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos, son sustitutos de una biología tumoral agresiva y se correlacionan con la presencia de tumores más grandes, tumores con mayor tasa mitótica y de localización no gástrica, por lo tanto se consideran índices pronósticos independientes de supervivencia. No obstante, el umbral ideal no ha sido determinado, por lo que se requieren más estudios para significancia estadística y con ellos determinar si se puede realizar una mejora en el valor pronóstico de sistemas de riesgo ya establecidos (AFIP y NIH) (22).

Las investigaciones actuales sostienen que el mecanismo intrínseco de agresividad de los GIST es aun indefinido, por lo que se encuentra en proceso de investigación distintos biomarcadores moleculares, uno de ellos la proteína CD55, la cual se encarga de regular la activación del sistema de complemento al inhibir la formación del complejo de ataque de membrana, además de un efecto inhibidor de células Natural Killer. En el estudio realizado por Xiaonan Yin et al. en el Centro Médico de China Occidental de la Universidad de Sichuan, determino que de 118 pacientes con GIST de localización gástrica, 44 de ellos expresaron positivamente CD55 y determinaron que estos pacientes tenían una supervivencia general más pobre en relación con aquellos pacientes que no lo expresaron; así mismo se observó una correlación con el índice neutrófilos/linfocitos, un valor alto definido como >2.24 se encontró en un total de 53 pacientes, de ellos el 54.9% que corresponde a un total de 24 pacientes expresaron positivamente CD55, por lo que concluyen que puede ser un potencial marcador pronostico (24).

El **objetivo general** de este trabajo de investigación fue determinar el factor pronóstico de las relaciones plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal resecados quirúrgicamente.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años se reporta en la literatura la relación pronóstica tumoral con el grado de inflamación sistémica y la respuesta inmune del paciente; las relaciones neutrófilos/linfocitos, plaquetas/linfocitos, como biomarcadores pronóstico para diferentes tipos de tumores como cáncer colorrectal, pulmón, páncreas, ovario e hígado se encuentra ampliamente estudiada al ser considerado un biomarcador rápido, accesible y fácilmente reproducible (28).

Sin embargo, son muy pocos los estudios de investigación que evalúan el factor pronóstico de este índice en tumores del estroma gastrointestinal resecados quirúrgicamente, por lo que se sugiere la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el valor pronóstico de las relaciones plaquetas/linfocitos; neutrófilos/linfocitos en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla en el periodo 2012 – 2018?

3.- JUSTIFICACIÓN

En México, no se han realizado estudios de investigación para determinar factores pronósticos de los GIST, por tal motivo y al existir en la literatura mundial un aumento en la investigación de estos factores en pacientes oncológicos en relación al índice de inmunidad e inflamación sistémica, se pretende realizar una evaluación pronóstica de las relaciones neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos en la población mexicana de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS, al ser un marcador accesible, rápido y fácilmente reproducible. El realizar el estudio de las características sociodemográficas de nuestra población, además de correlacionar los factores pronósticos independientes, con los índices previamente establecidos, permite determinar el valor pronóstico en la población de estudio, lo que justifica la elaboración de este trabajo de investigación y permite establecer las bases científicas para mejorar las clasificaciones de riesgo ya establecidas previamente.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.-TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, homodémico, unicéntrico, retrospectivo y retrolectivo en el servicio de cirugía general del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional General de División “Manuel Ávila Camacho” UMAE Puebla; en el periodo comprendido del 1º de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2018, en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal.

4.2.-PACIENTES

Pacientes con GIST, operados con resección R0 sin neoadyuvancia, manejados en el hospital durante el período de estudio.

Se incluyeron pacientes derechohabientes del IMSS, con reporte histopatológico de GIST en el expediente clínico, de ambos sexos, mayores de 16 años, manejados con Imatinib en forma adyuvante de acuerdo al sistema de clasificación.

Se excluyeron pacientes con síntomas clínicos de infección preoperatoria, reporte histopatológico de biopsia insicional, manejados preoperatoriamente con Imatinib, con reporte histopatológico de localización extra intestinal así como pacientes con tumores malignos sincrónicos no GIST y pacientes con presencia de metástasis a distancia al momento de la cirugía.

4.3.-INSTRUMENTOS

Para poder cumplir con los objetivos específicos de este protocolo, que fueron: conocer las características sociodemográficos de la población estudiada, determinar la relación plaquetas/linfocitos y la relación neutrófilos/linfocitos en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal operados, correlacionar el índice plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos con edad, sexo, localización del tumor, tamaño del tumor, conteo mitótico y patrón morfológico, además de determinar la supervivencia global se utilizaron las siguientes variables: edad, sexo, localización del tumor, patrón morfológico, tamaño del tumor, conteo mitótico, clasificación de riesgo NIH, relación neutrófilos/ linfocitos, relación plaquetas/ linfocitos y fecha de defunción.

4.4.-PROCEDIMIENTOS

De la base de datos de la unidad hospitalaria, se procedió a revisar los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se obtuvieron los resultados necesarios para cumplir con los objetivos y de acuerdo a las variables estudiadas.

Se obtuvo el reporte de muestra de sangre periférica de cada paciente dentro de los 7 días previos al evento quirúrgico.

El cálculo para obtener la relación neutrófilos/ linfocitos, fue de acuerdo a la división del conteo absoluto de neutrófilos dividido por el conteo absoluto de linfocitos, el cálculo para obtener la relación

plaquetas/linfocitos fue de acuerdo a la división del conteo absoluto de plaquetas dividido por el conteo absoluto de linfocitos.

La dicotomización de las relaciones neutrófilos/linfocitos, plaquetas/linfocitos se obtuvo al dividir las medias de los valores absolutos de cada variable en nuestra población, resultando en 185.5 para la relación plaquetas/linfocitos y 2.7 para la relación neutrófilos/linfocitos.

El seguimiento se realizó por consulta externa, y vía telefónica a través del servicio de trabajo social de la unidad, registrando los datos de la fecha de defunción para tomar el tiempo de supervivencia.

Una vez recolectados los datos se procedió al análisis estadístico para determinar los objetivos.

4.5.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión.

Para demostrar la hipótesis, regresión de Cox, Curvas de Kaplan Meier en el programa estadístico Statistical Package for Social Science v 23 para Windows.

Este protocolo cumplió con todos los lineamientos éticos en materia de investigación en salud, los datos fueron utilizados únicamente con fines científicos y en todo momento se conservó el anonimato de los participantes. No requirió de consentimiento informado por ser un estudio de revisión de expedientes.

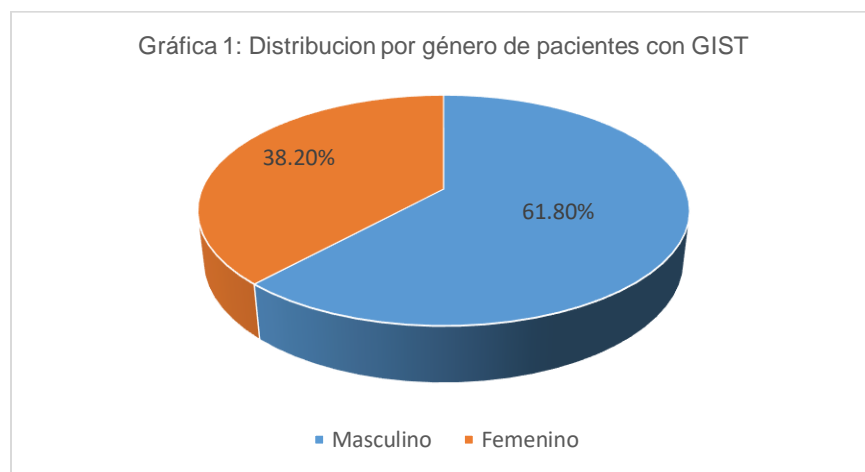
5.-RESULTADOS

De una base de datos de 51 pacientes de la UMAE atendidos en el período de estudio, se excluyeron un total de 17 pacientes por ausencia de datos clínicos quedando una muestra total de 34 pacientes.

De los 17 excluidos, 11 contaban con reporte histopatológico de biopsia insicional, 3 pacientes presentaron resección quirúrgica R1 y 3 metástasis de localización hepática al momento de la resección quirúrgica.

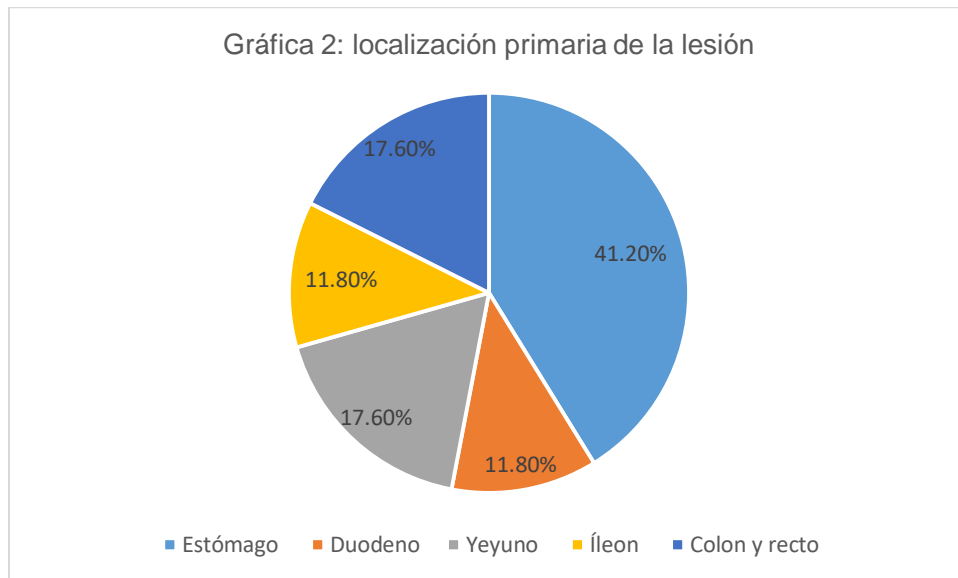
La edad de los pacientes fue: media de 56.09 años, mínima 25, máxima 82 y desviación estándar de 13.93 años.

Con respecto al género de los pacientes, 21(61.8%) fueron masculinos y 13(38.2%) mujeres. (Gráfica 1).



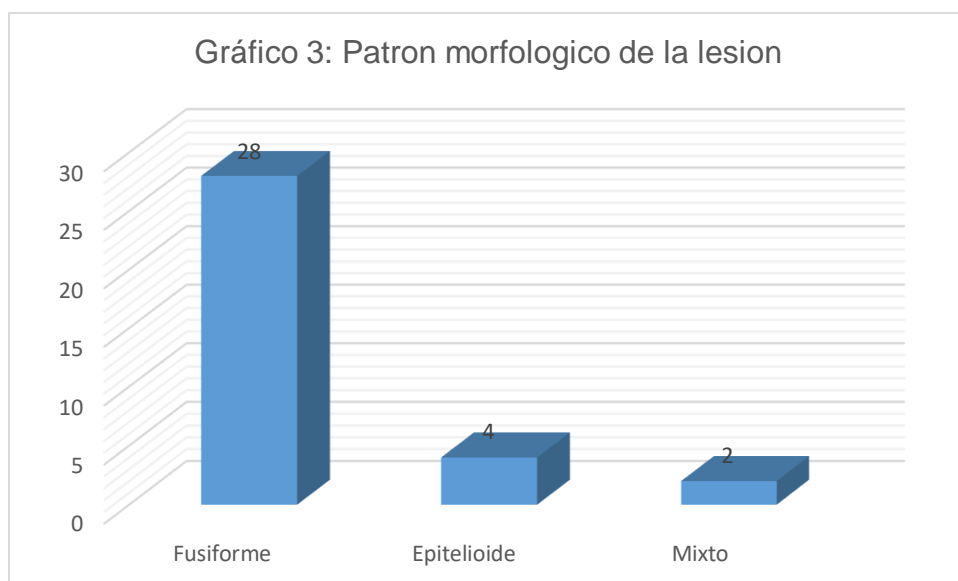
Abreviaturas: GIST=Gastrointestinal Stromal Tumors, %=porcentaje.

La lesión primaria se localizó en estómago en 14(41.2%) pacientes, en yeyuno, colon y recto, se localizaron 6(17.6%) en cada localización anatómica, en duodeno 4(11.8%) y en íleon 4(11.8%), no se identificaron lesiones primarias de esófago. (Gráfica 2)

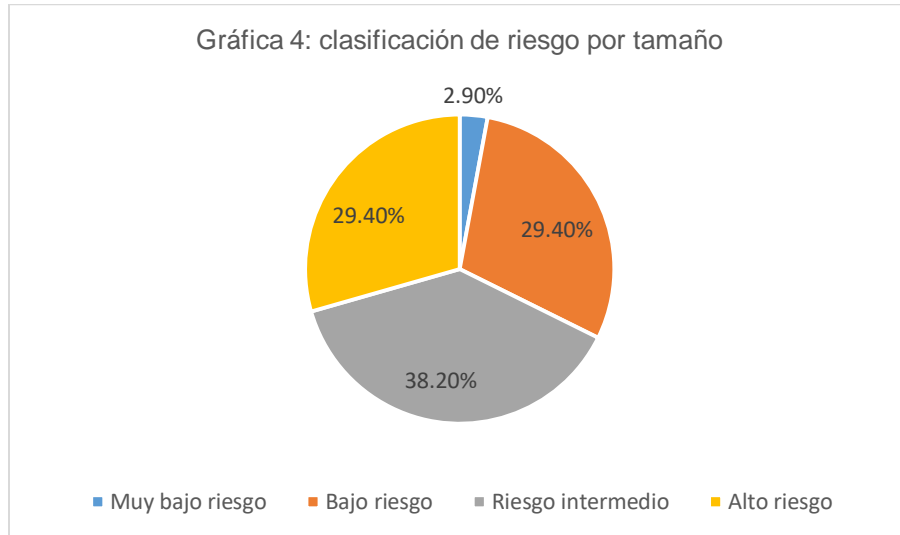


Abreviaturas: %=porcentaje.

El patrón morfológico fusiforme se identificó en 28(82.4%) pacientes, epiteliode en 4(11.8%), y el tipo mixto en 2(5.9%). (Gráfico 3).

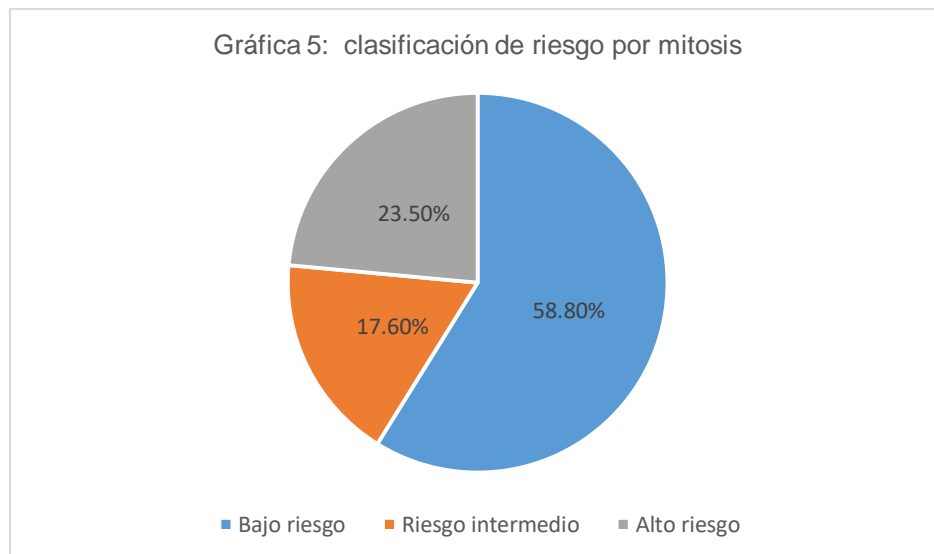


El tamaño promedio de la lesión fue de 8.02 cm con una desviación estándar de 5.59 cm, la longitud mínima fue de 1.5 cm y máximo de 27 cm; acorde al tamaño de la lesión 1(2.9%) se clasificó como de muy bajo riesgo (<2 cm), 10(29.4%) como lesiones de bajo riesgo (2.1-5 cm), 13(38.2%) de riesgo intermedio (5.1-10 cm); y 10(29.4%) de alto riesgo (>10 cm). (Gráfica 4)



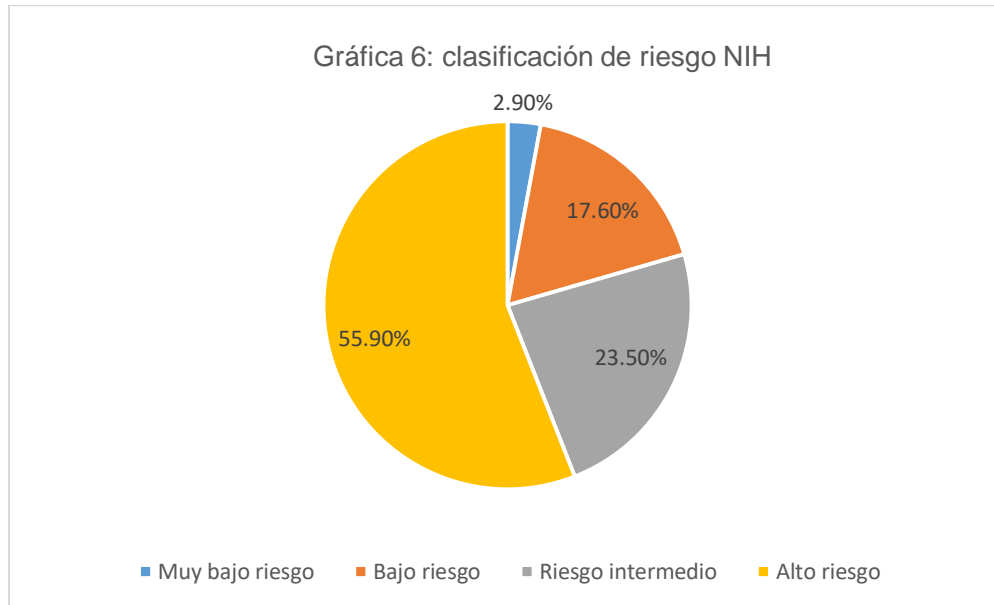
Abreviaturas: %=porcentaje.

Basado en el índice mitótico 20(58.8%) se clasificaron como de bajo riesgo (<5/50 mitosis x CAP), 6(17.6%) de riesgo intermedio (6-10/50 mitosis x CAP) y 8(23.5%) de alto riesgo (>10/50 x CAP). (Gráfica 5)



Abreviaturas: %=porcentaje.

En relación a la clasificación de riesgo NIH, 1(2.9%) paciente fue clasificado como de muy bajo riesgo, 6(17.6%) como de bajo riesgo, 8(23.5%) de riesgo intermedio y de alto riesgo 19(55.9%). (Gráfica 6)



Abreviaturas: NIH: National Institutes of Health, %=porcentaje

En el estudio histopatológico 7(20.6%) presentaron necrosis tumoral y estuvo ausente en 27(79.4%). (Tabla 1)

Tabla 1: necrosis tumoral GIST

Necrosis tumoral	Número de pacientes	Porcentaje
Presente	7	20.6
Ausente	27	79.4
Total	34	100

Abreviaturas: GIST=Gastrointestinal Stromal Tumors,

Todos (100%) fueron positivos a CD117, 33(97.1%) a DOG-1 y CD34 respectivamente, solo 1 caso fue negativo a estos marcadores. (Tabla 2)

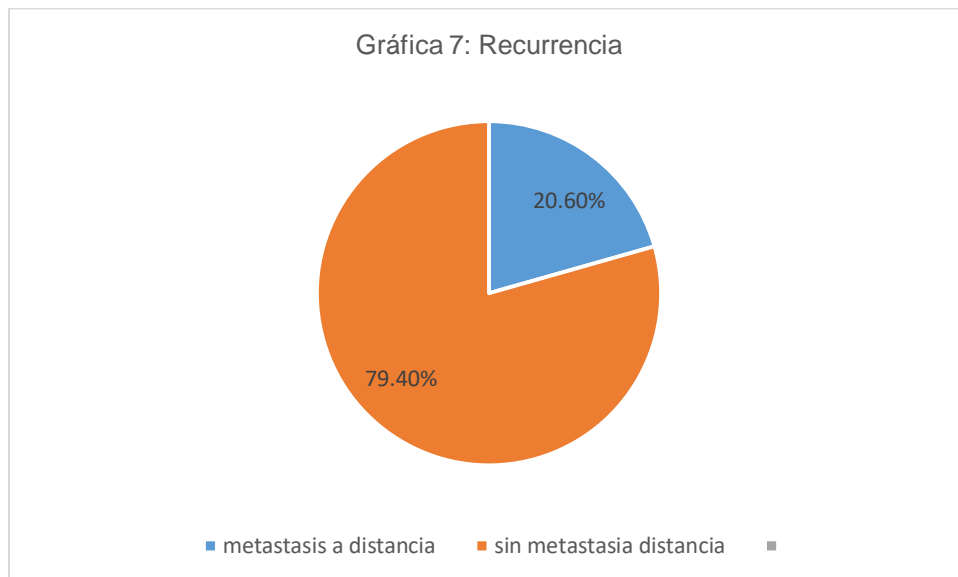
Tabla 2: marcadores de inmunohistoquímica GIST

Marcadores inmunohistoquímica	Positivo	Porcentaje
CD117	34	100
DOG-1	33	97.1
CD34	33	97.1

Abreviaturas: GIST=Gastrointestinal Stromal Tumors

La duración media del seguimiento fue de 63.5 meses (rango, 10-104) con una desviación estándar de 24.88 meses.

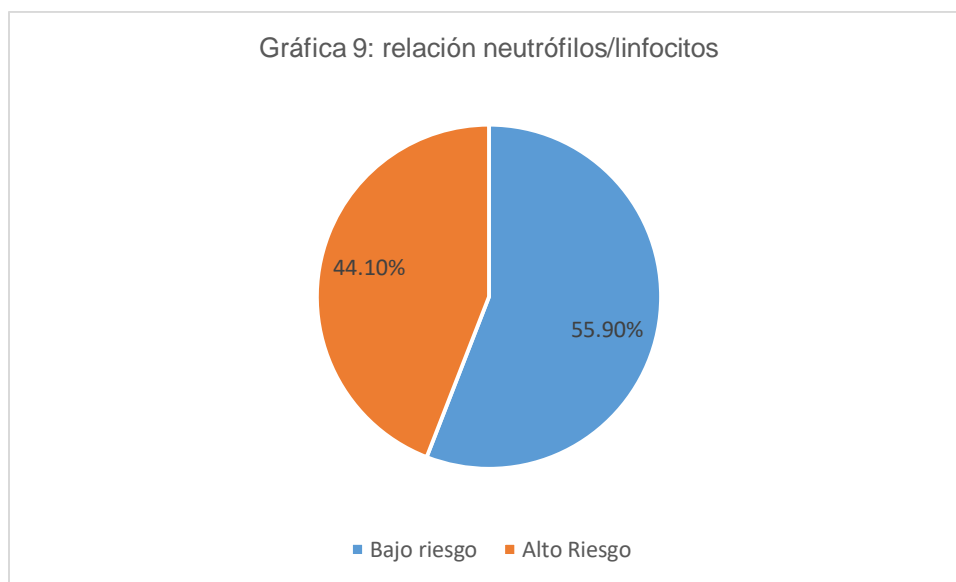
Durante el seguimiento 7(20.6%) pacientes presentaron metástasis a distancia, de las cuales 3 fueron hepáticas, 3 retroperitoneales y 1 pélvica; 27(79.4%) no presentaron metástasis a distancia. (Gráfica 7)



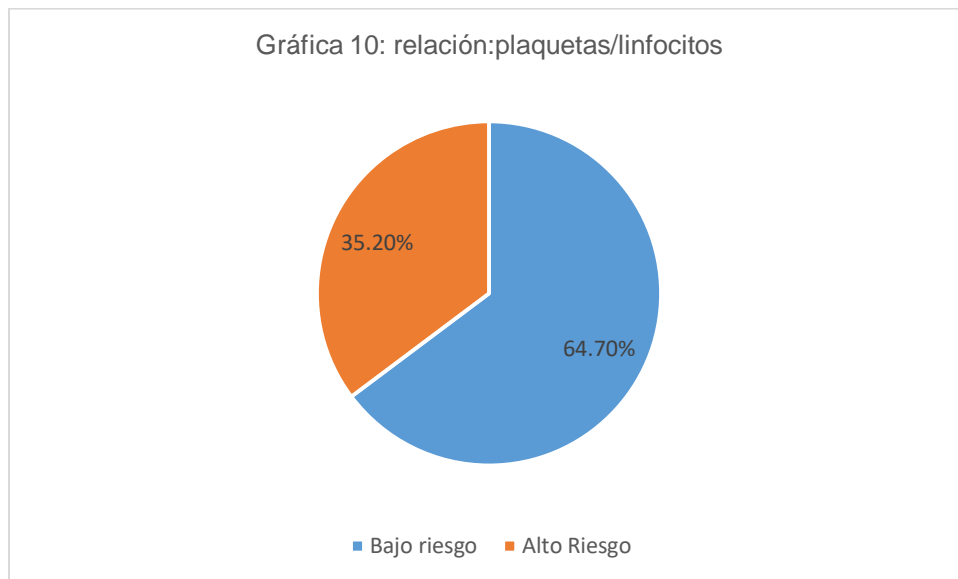
El estado actual es de 27(79.4%) pacientes vivos y 7(20.6%) pacientes muertos. (Gráfica 8)



Acorde a la relación neutrófilos/linfocitos 19(55.9%) pacientes fueron clasificados de riesgo bajo y 15(44.1%) de riesgo alto. (Gráfica 9)



Acorde a la relación plaquetas/linfocitos 22(64.7%) fueron clasificados de riesgo bajo y 12 (35.2%) de riesgo alto. (Gráfica 10)



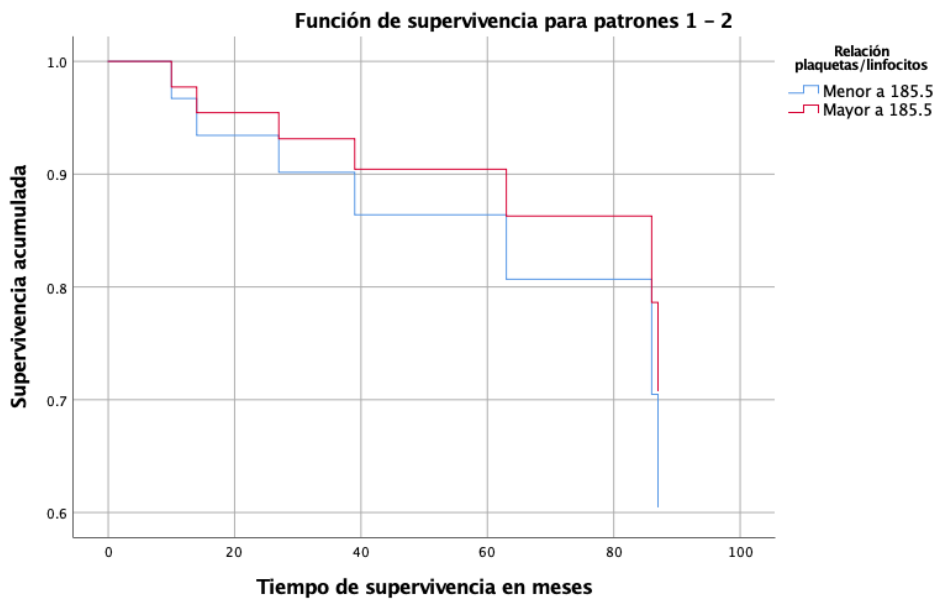
La relación alta plaquetas/linfocitos para la supervivencia dio un OR=1,455 I.C 95% [0.281–7,530], p=0.654. (Tabla 3, Figura 1)

Tabla 3: Muestra el valor de razón de momios de plaquetas/linfocitos para pronóstico malo

	OR	I.C 95%		Valor de p
		Inferior	Superior	
Relación plaquetas/linfocitos	1,455	.281	7.530	0.654

Abreviaturas: OR=odds ratio, I.C=intervalo de confianza, p=probabilidad

Figura 1: función de supervivencia (Kaplan Meier) de la relación plaquetas/linfocitos



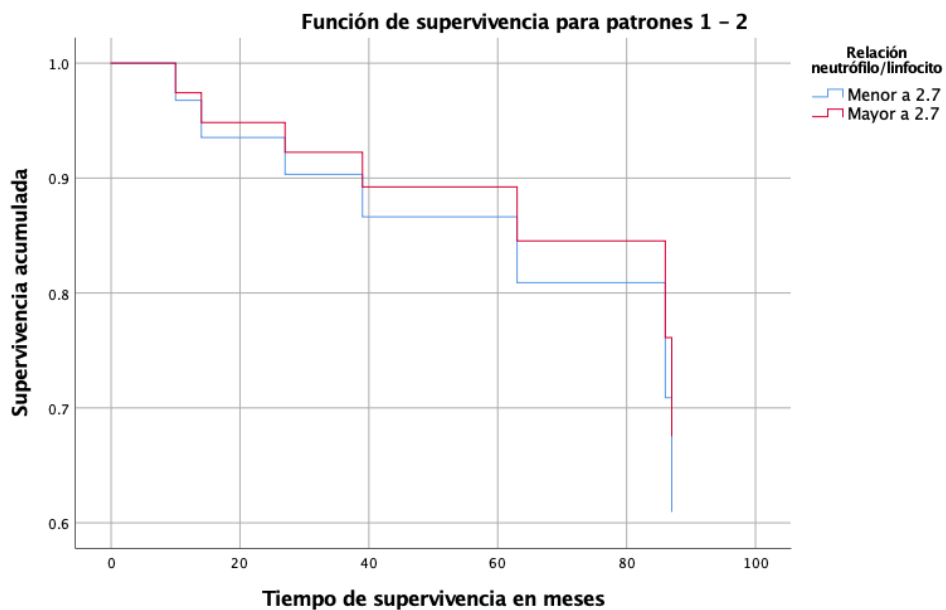
La relación alta neutrófilos/linfocitos para la supervivencia fue: OR=1,261 I.C 95% [0.281–5.664], p=0.762. (Tabla 4, Figura 2)

Tabla 4: Muestra el valor de razón de momios de neutrófilos /linfocitos para pronóstico malo

	OR	I.C 95%		Valor de p
		Inferior	Superior	
Relación neutrófilos/linfocitos	1,261	.281	5.664	0.762

Abreviaturas: p= valor de p; OR=odds ratio, I.C=intervalo de confianza

Figura 2: función de supervivencia (Kaplan Meier) de la relación neutrófilos/linfocitos



En la siguiente tabla se muestra la contingencia Relación plaquetas/linfocitos y Relación neutrófilos/linfocitos con las demás variables. (Tabla 5)

Tabla 5: Tabla que muestra la contingencia entre la Relación plaquetas/linfocitos y Relación neutrófilos/linfocitos con las demás variables.					
		Relación Plaquetas/linfocitos		Relación neutrófilos /linfocitos	
		Riesgo bajo N=22	Riesgo alto N=12	Riesgo bajo N=19	Riesgo alto N=15
Sexo	Hombre	12	9	12	9
	Mujer	10	3	7	6
Localización primaria de la lesión	Estómago	10	4	8	6
	Duodeno	3	1	3	1
	Yeyuno	3	3	4	2
	Ileon	3	1	1	3
	Colon y recto	3	3	3	3
Patrón morfológico	Fusiforme	20	8	18	10
	Epitelioide	1	3	1	3
	Mixto	1	1	0	2
Riesgo por tamaño	Muy bajo riesgo (<2cm)	1	0	1	0
	Bajo riesgo (2.1-5cm)	7	3	9	1
	Riesgo intermedio (>5.1-10 cm)	11	2	7	6
	Alto riesgo (>10cm)	3	7	2	8
Riesgo por mitosis	Bajo riesgo(<5/50 mitosis x CAP)	16	4	16	4
	Riesgo intermedio (6-10/50 mitosis x CAP)	4	2	3	3
	Alto riesgo (>10/50 mitosis x CAP)	2	6	0	8
Clasificación de riesgo NIH	Muy bajo riesgo	1	0	1	0
	Bajo riesgo	5	1	6	0
	Riesgo intermedio	7	1	6	2
	Alto riesgo	9	10	6	13

6.-DISCUSION

Al momento hay poca información sobre el valor pronóstico de la relación plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos lo cual lo hace un tema controvertido.

Sin embargo, a pesar de esto se consideran pronosticas en diferentes patologías como el cáncer gástrico, cáncer renal, hepatocelular, colorrectal. Aunado a su aplicación en patología benigna de tipo quirúrgica (apendicitis aguda) o ginecológica (22).

Por tal motivo, se decidió realizar este estudio donde se determinó el valor pronóstico para supervivencia de pacientes con GIST de los índices plaquetas/linfocitos y neutrófilos/linfocitos, en población mexicana procedente de los estados de Puebla, Tlaxcala y Oaxaca.

En la población estudiada, se encontró predominio del género masculino (61.8%) con respecto al femenino para la presentación del GIST. Al revisar la literatura mundial, no menciona predominio en presentación en cuanto al género, lo cual no concuerda con la literatura (9).

La edad media fue 56.09 años y no se identificaron pacientes por debajo de los 25 años de edad. La edad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de GIST, ya que el riesgo se incrementa a partir de los 50 años (1). Algunos artículos mencionan una edad mayor de presentación de estos tumores (>65 años) (29).

El impacto de algunos factores biológicos como la edad y el género con relación al pronóstico no está bien evaluado, se requiere de estudios con número mayor de pacientes para determinar el pronóstico real asociado. En el año 2015 Klaus Krame et al. evaluaron el pronóstico asociado a la edad y género de los pacientes en un total de 659 pacientes divididos en dos grupos de edad (<50 años y >50 años) y encontraron que el género femenino y particularmente los pacientes menores de 50 años presentan un pronóstico más favorable en relación a la supervivencia, sin embargo, no existen factores fisiopatológicamente aceptados que demuestren científicamente el mecanismo para sustentar estos resultados, por lo que no existe evidencia que respalde las hipótesis de la influencia hormonal y edad reproductiva en el desenlace clínico a plazo largo de estos tumores (30).

La localización gástrica es el sitio predominante de afectación de los GIST hasta en un 50-60% de los casos, seguido en frecuencia por las lesiones surgidas en intestino delgado, datos similares a los reportados en este estudio en donde el estómago fue la localización predominante en el 41.2 % de los pacientes, seguido en frecuencia por lesiones de intestino delgado en un 17.6% (yeyuno) (6). En forma general los pacientes con tumores a nivel gástrico presentan un mejor pronóstico comparado con las lesiones de localización extragástrica que contienen factores de riesgo independientes como lo son conteo mitótico y tamaño tumoral con parámetros similares. En este estudio solo 2 pacientes (de las 7 defunciones), fueron en pacientes con tumores gástricos por lo que existe un predominio de mortalidad en los casos de tumores de localización extragástrica y es similar a lo publicado en otras series (31).

Al evaluar los datos obtenidos y comparar las series internacionales no encontramos diferencias en relación al patrón morfológico. El patrón fusiforme predomina en 70% de los casos, el patrón epitelioides en 20% y el patrón mixto en 10 % de los casos (6); en este estudio se identificó el patrón fusiforme en 82.4%, epitelioides en 11.8%) y el tipo mixto en 5.9% sin encontrar una asociación fuerte entre el patrón morfológico y el desenlace clínico.

El índice mitótico es un factor pronóstico independiente para predecir resultados adversos por lo que junto al tamaño tumoral, localización de la lesión y la presencia de ruptura tumoral se utiliza en los sistemas de clasificación; en este estudio hubo un predominio de lesiones de bajo índice mitótico (58.8%) fueron clasificadas como lesiones de bajo riesgo con un índice mitótico $<5/50$ mitosis x CAP, es de destacar que existió una correlación entre lesiones con alto grado ($>10/50$ mitosis x CAP) con una relación alta de neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos, sin embargo, por sí solo, el conteo mitótico no es un indicador pronóstico fiable a plazo largo, por lo que se engloba en los sistemas de estratificación de riesgo para de esa manera predecir con una mayor precisión el curso clínico de la enfermedad a plazo largo (32).

En relación al tamaño tumoral el cual por sí solo demuestra ser un factor pronóstico independiente de riesgo para recurrencia y supervivencia general de estos tumores se ha estudiado que el riesgo de recurrencia es mayor en tumores >10 cm en ausencia de terapia adyuvante con imatinib (33). En este estudio el tamaño promedio del tumor al momento de la resección quirúrgica fue de 8.02, mínimo 1.5, máximo de 27 cm; y solo 2 pacientes tuvieron lesiones mayores a 20 cms, los cuales fueron manejados con imatinib y se encuentran vivos al seguimiento actual. La supervivencia de estos pacientes a pesar del tamaño de la lesión, se debe al resultado terapéutico del imatinib, a pesar de que en el sistema de clasificación de riesgo estas lesiones tuvieron una relación elevada de neutrófilos/linfocitos o plaquetas/linfocitos. Esto infiere un beneficio a plazo largo en la supervivencia de los pacientes con el uso de la adyuvancia.

La resección quirúrgica completa del tumor continua siendo la línea principal de tratamiento para los GIST, posterior a la resección quirúrgica los pacientes con alto riesgo de recurrencia definido por los sistemas de clasificación de riesgo, serán sometidos a terapia adyuvante con imatinib u otros fármacos inhibidores de la tirosina quinasa. En el año 2002 Fletcher et. al crearon el primer sistema de clasificación de riesgo para determinar el pronóstico de éstos tumores, a partir del conocimiento de variables independientes bien definidas como son la tasa mitótica y el tamaño del tumor como predictores de pronóstico malo de la enfermedad, en el año 2006 la clasificación de riesgo AFIP creada por Miettinen et al. determinó que el sitio del tumor es un factor de riesgo independiente y se documentó que los tumores de localización extragástrica están propensos a un pronóstico peor, en última instancia se agregó la ruptura tumoral transoperatoria como un factor de riesgo independiente para un pronóstico malo, creando así la clasificación de riesgo M-NIH; acorde a este sistema de clasificación en este estudio se documentó un total de 19(55.9) pacientes con tumores de riesgo alto,

8(23.5%) de riesgo intermedio, 6(17.6%) como de bajo riesgo y 1(2.9%) de riesgo muy bajo, por lo que se hubiese esperado un mayor porcentaje de mortalidad al existir un predominio de lesiones de alto riesgo, sin embargo el porcentaje de mortalidad se encuentra en 20.6% (20). Lo anterior se puede atribuir a que en el presente estudio únicamente se excluyeron pacientes que recibieron terapia preoperatoria con imatinib, sin embargo durante el seguimiento los pacientes con riesgo alto de recurrencia fueron sometidos a terapia farmacológica adyuvante lo cual ha demostrado mejorar el pronóstico libre de recurrencia y la supervivencia general de los pacientes, tal y como se plantean los resultados obtenidos por Joensuu H. et al. en el año 2009 donde se compara el imatinib adyuvante versus el placebo demostrando una supervivencia libre de recurrencia del 98% de los pacientes en el grupo de adyuvancia a un año de seguimiento, con tal solo el 83% de los pacientes sometidos a placebo ($p < 0,0001$) (34).

Los primeros estudios sobre los valores de corte óptimo de relación neutrófilo-plaqueta/linfocito para definir riesgo bajo y alto de supervivencia en pacientes con GIST datan de las últimas dos décadas, sin embargo al momento no hay un valor de corte estandarizado para definirlos (21).

En este estudio se demostró el valor pronóstico de las relación plaquetas/linfocitos y neutrófilos/linfocitos en esta población, obteniendo como resultado que un valor alto definido como >185.5 y >2.7 respectivamente, no demostró ser un factor de riesgo para tener pronóstico malo para la supervivencia.

La revisión en la literatura se remonta a las publicaciones de Daniel R. Perez et. al (2013) quienes determinaron que la relación neutrófilos/linfocitos elevada (>2.7) se asocia con una supervivencia libre de recurrencia menor por lo que se plantea que es un sustituto en forma preoperatoria de características tumorales de riesgo alto (23). Jennifer M. Racz MD et al. (2015) demostraron que la relación plaquetas/linfocitos se correlaciona de manera adversa con la supervivencia libre de recurrencia, no así la relación neutrófilos/ linfocitos en este estudio definido como un valor alto >2.04 , no se evaluó el impacto en la supervivencia general, es importante destacar que en dicho estudio el 41.2 % de los pacientes con una relación plaquetas/ linfocitos alta fue sometido a terapia adyuvante (35).

Brian K. P. Goh et.al. (2016) describieron que ambas relaciones afectan adversamente la supervivencia libre de recurrencia por lo que plantearon la incorporación de estas variables a los sistemas de clasificación y que estos valores son una herramienta útil para determinar preoperatoriamente el pronóstico de los pacientes (22).

De los estudios antes citados no hay una evaluación directa de la supervivencia global de los pacientes, solo evaluaron la supervivencia libre de recurrencia.

Wei-Long Chang et al. (2020) determinaron que la relación neutrófilos/linfocitos ($\geq 2,34$) y la relación plaquetas/linfocitos ($\geq 185,04$) se asocian con una supervivencia libre de recurrencia y una supervivencia general más cortas, ($p < 0,01$) (36).

Derivado de la muestra pequeña de este estudio, no fue posible sacar la relación de supervivencia con el índice plaqueta-neutrófilo/linfocitos por grupo de riesgo de los pacientes: muy bajo, bajo, intermedio y alto.

Limitaciones del estudio:

El tamaño de la muestra ($N=34$), de este estudio es menor al reportado en otras series, lo que limita las conclusiones con los resultados obtenidos.

El seguimiento menor en los pacientes fue a 3 años, y el máximo de 7 años. Hubiera sido interesante haberlo llevado a 10 años en todos los pacientes, para tener una certeza mayor de la supervivencia de acuerdo al índice plaquetas-neutrófilos/linfocitos.

Propuestas:

Realizar más estudios, con muestra y seguimiento mayor para obtener conclusiones más sólidas y poder incluir las conclusiones en los sistemas de riesgo ya establecidos.

7.-CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en este estudio, la relación elevada plaquetas-neutrófilos/linfocitos no es factor pronóstico de supervivencia en pacientes con GIST.

8.-BIBLIOGRAFÍA

1. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9896):973–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60106-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60106-3)
2. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2806–17.
3. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romero I, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev*. 2017;55:107–19.
4. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016;40:39–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031>
5. Von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;36(2). Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
6. Keung EZ, Raut CP. Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Clin North Am*. 2017;97(2):437–52.
7. Medina-Medina JA, Nava-Gutiérrez W, Barrón-Reyes JE, Miranda-Hernández A, López-Valdés JC. Incidence of gastrointestinal stromal tumors in the mexican population. Systematic review. *Gac Mex Oncol*. 2018;17(1):40–7.
8. Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra Santiesteban FI, Hernández-Hernández DM, Pompa AZ. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(1):39–45.
9. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):3–14.
10. Schaefer IM, Mariño-Enríquez A, Fletcher JA. What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):259–67.
11. Theiss L, Contreras CM. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach and Esophagus. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2019;99(3):543–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.02.012>
12. Marano L, Boccardi V, Marrelli D, Roviello F. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: From clinicopathological features to surgical outcomes. *Eur J Surg Oncol* [Internet].

- 2015;41(7):814–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.04.004>
13. Kameyama H, Kanda T, Tajima Y, Shimada Y, Ichikawa H, Hanyu T, et al. Management of rectal gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018(FEB).
 14. Faulx AL, Kothari S, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2017;85(6):1117–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2017.02.022>
 15. Grignol VP, Termuhlen PM. Gastrointestinal stromal tumor surgery and adjuvant therapy. *Surg Clin North Am*. 2011;91(5):1079–87.
 16. Huang Y, Chen G, Lin L, Jin X, Kang M, Zhang Y, et al. Resection of GIST in the duodenum and proximal jejunum: A retrospective analysis of outcomes. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2019;45(10):1950–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.05.002>
 17. Ford SJ, Gronchi A. Indications for surgery in advanced/metastatic GIST. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;63:154–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.019>
 18. Kelly CM, Gutierrez Sainz L, Chi P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics. Vol. 14, *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd; 2021.
 19. Eorge D Emetri GD, Argaret Von Ehren MM, Harles B Lanke CD, Nnick V An Den A Bbeele AD, Urton Isenberg BE, Eter R Oberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 11];347(7). Available from: www.nejm.org
 20. Zhang H, Liu Q. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a review. *Transl Oncol* [Internet]. 2020;13(10):100812. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100812>
 21. Fj Mijangos-huesca, Jo, Terán-González, Mg Alvarado S. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Med Int Méx*. 2017;33(3):303–9.
 22. Goh BKP, Chok AY, Allen JC, Quek R, Teo MCC, Chow PKH, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are independent prognostic factors for surgically resected gastrointestinal stromal tumors. *Surg (United States)* [Internet]. 2016;159(4):1146–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2015.10.021>
 23. Perez DR, Baser RE, Cavnar MJ, Vinod P, Antonescu CR, Tap WD, et al. Blood Netrophil-to- Lymphocyte Ratio is Prognostic in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg Oncol*. 2014;20(2):593–9.

24. Yin X, Shen C, Yin Y, Cai Z, Wang J, Zhao Z, et al. Overexpression of CD55 correlates with tumor progression and poor prognosis in gastric stromal tumors. *Onco Targets Ther.* 2019;12:4703–12.
25. Sobczuk P, Teterycz P, Lugowska I, Klimczak A, Bylina E, Czarnecka AM, et al. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors treated with sunitinib after imatinib failure. *Oncol Lett.* 2019;18(3):3373–80.
26. Atila K, Arslan NC, Derici S, Canda AE, Sagol O, Oztop I, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: Could it be used in the clinic as prognostic marker for gastrointestinal stromal tumor? *Hepatogastroenterology.* 2014;61(134):1649–53.
27. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GAP, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis [Internet].* 2003 [cited 2021 Feb 10];6(4):283–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166496/>
28. Yang J, Gu YH, Huang X Bin, Xu JY, Zhang Y, Yang XJ, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio for surgically resected gastrointestinal stromal tumors. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(16):e15319.
29. Mehren M von, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors. Vol. 36, *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology; 2018. p. 136–43.
30. Kramer K, Knippschild U, Mayer B, Bögelspacher K, Spatz H, Henne-Bruns D, et al. Impact of age and gender on tumor related prognosis in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *BMC Cancer.* 2015;15(1):1–10.
31. M M, J L. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol [Internet].* 2006 May [cited 2021 Aug 29];23(2):70–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17193820/>
32. TS E, LH S, L L, DH L, TJ O. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol [Internet].* 1999 Jan [cited 2021 Aug 29];23(1):82–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9888707/>
33. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Kui HL, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer.* 2008;112(3):608–15.
34. Dematteo RP, Ballman K V, Ph D, Antonescu CR, Maki G, Pisters PWT, et al. Placebo-Controlled Randomized Trial of Adjuvant Imatinib Mesylate Following the Resection of

Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Lancet*. 2009;373(9669):1097–104.

35. Racz JM, Cleghorn MC, Jimenez MC, Atenafu EG, Jackson TD, Okrainec A, et al. Predictive Ability of Blood Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2343–50.
36. Chang WL, Yang WC, Zeng XY, Li CG, Xiong Z, Wang T, et al. Elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis of patients with primary gastrointestinal stromal tumor. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):1–9.
37. D B, F W, C G, MA B. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J cancer* [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2021 Aug 31];130(12):2747–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261860/>

9.- ANEXOS

9.1.-DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Valores
Edad	Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha actual.	Edad anotada en el expediente clínico	Años	De 16 años en adelante
Sexo	Cualitativa Nominal	Diferencia entre hombre y mujer	H: Hombre M: Mujer	Dicotómica	Masculino Femenino
Localización del tumor	Cualitativa Nominal	Sitio anatómico de presentación del tumor.	Presente Ausente	Sitio anatómico	Esófago Estomago Duodeno Yeyuno Íleon Colon Recto
Patrón morfológico	Cualitativa Nominal	Conjunto de características celulares en la evaluación histológica que son característicos de una enfermedad	Fusiforme Epitelioide Mixto	Fusiforme Epitelioide Mixto	Fusiforme Epitelioide Mixto
Tamaño del tumor	Cuantitativa Continua	Medición directa del diámetro mayor sobre la pieza quirúrgica expresada en centímetros	Muy bajo riesgo: <2 cm; Bajo riesgo: 2.1-5 cm; Riesgo intermedio: 5.1-10 cm; Alto riesgo: >10 cm	Cuantitativo	<2cm 2.1 – 5 cm 5.1 – 10cm >10 cm
Conteo mitótico	Cuantitativa Continua	Examen visual de un número determinado de	Bajo riesgo: <5/50 mitosis x CAP	Cuantitativo	<5/50 mitosis x CAP


		campos de alta potencia bajo el microscopio, para contar el número de células tumorales atrapadas en el proceso de mitosis o división celular.	riesgo intermedio: 6-10/50 mitosis x CAP alto riesgo: >10/50 x CAP		6-10/ 50 mitosis x CAP >10/50 mitosis x CAP
Clasificación de riesgo NIH	Cualitativa Nominal	Clasificación de riesgo de malignidad para tumores del estroma gastrointestinal en base a tamaño tumoral e índice mitótico.	Muy bajo riesgo Bajo riesgo Riesgo intermedio Riesgo alto	Criterios de Fletcher	Muy bajo riesgo Bajo riesgo Riesgo intermedio Alto riesgo
Metástasis a distancia	Cualitativa Nominal	Reproducción o extensión de una enfermedad o de un tumor a otra parte del cuerpo.	Presente Ausente	Sitio donde se encuentre	Hígado Pulmón Peritoneal Omento Ósea Otra
Relación neutrófilos/ linfocitos	Cuantitativo Continuo	Índice de inmunidad inflamación sistémica determinado por el conteo absoluto de neutrófilos en sangre periférica dividido por el recuento absoluto de linfocitos	Alto Bajo	Cuantitativo	Alto Bajo
Relación plaquetas/ linfocitos	Cuantitativo Continuo	Índice de inmunidad inflamación	Alto Bajo	Cuantitativo	Alto Bajo

		sistémica determinado por el conteo absoluto de plaquetas en sangre periférica dividido por el recuento absoluto de linfocitos			
Fecha de defunción	Cualitativa nominal	Fecha en que se certificó el fallecimiento	Fecha de fallecimiento anotada en el expediente clínico, o la referencia del familiar inmediato obtenida telefónicamente	Nominal	Fecha
Causa de defunción	Cualitativa nominal	Diagnóstico causante directo de la defunción	Lo anotado como primer causa de defunción	Nominal	Relacionada a GIST No relacionada a GIST

9.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
ACTIVIDADES	Enero a Marzo 2021	Abril a junio 2021	Junio a Septiembre	Octubre a noviembre 2021	Octubre a noviembre 2021
Recopilación de la bibliografía	X				
Elaboración del protocolo	X	X			
Autorización de protocolo		X	X		
Captura de información			X		
Análisis de datos				X	
Elaboración final				X	X
Difusión de la investigación y sus resultados					X

9.3.-CONSENTIMIENTO INFORMADO

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN		
Nombre del estudio:		
Patrocinador externo (si aplica):		
Lugar y fecha:		
Número de registro:		
Justificación y objetivo del estudio:		
Procedimientos:		
Posibles riesgos y molestias:		
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:		
Participación o retiro:		
Privacidad y confidencialidad:		
En caso de colección de material biológico (si aplica):		
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):		
Beneficios al término del estudio:		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:		
Investigador Responsable:		
Colaboradores:		
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx		
Nombre y firma del sujeto _____	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento _____	
Testigo 1 _____	Testigo 2 _____	
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma	
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio		
Clave: 2810-009-013		

NO APLICA

9.4 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Título: Valor pronóstico de las relaciones plaquetas/linfocitos, neutrófilos/linfocitos en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla

Autores: Ali Mahatma Cruz Paz, Álvaro José Montiel Jarquín, José Manuel Carlos Segura González, Carlos Alberto López Bernal

Edad	_____Años
Sexo	1. Hombre 2. Mujer
Localización del tumor	1. Esófago 2. Estomago 3. Duodeno 4. Yeyuno 5. Íleon 6. Colon 7. Recto
Patrón morfológico	1. Fusiforme 2. Epitelioide 3. Mixto
Tamaño del tumor	1. Muy bajo riesgo: <2 cm; 2. Bajo riesgo: 2.1-5 cm; 3. Riesgo intermedio: 5.1-10 cm; 4. Alto riesgo: >10 cm
Conteo mitótico	1. Bajo riesgo: <5/50 mitosis x CAP 2. Riesgo intermedio: 6-10/50 mitosis x CAP 3. Alto riesgo: >10/50 x CAP
Presencia de metástasis	1. Si a. Hígado b. Pulmón c. Peritoneo d. Omental e. Ósea f. Otra _____ 2. No
Resección R0	1. Si

	2. No
Terapia neoadyuvante	1. Si 2. No
Clasificación de riesgo NIH	1. Muy bajo riesgo 2. Bajo riesgo 3. Riesgo intermedio 4. Alto riesgo
Defunción	1. Relacionada a GIST 2. No relacionada a GIST Fecha de defunción: _____
Supervivencia del paciente	_____ meses
Conteo absoluto de Linfocitos	
Conteo absoluto de Neutrófilos	
Conteo absoluto de plaquetas	
Relación plaquetas/linfocitos	
Relación neutrófilos/linfocitos	

9.5 ESCALA DE FLETCHER.

Tabla A: Criterios de Fletcher		
Riesgo	Tamaño	Índice mitótico
Muy bajo riesgo	<2 cm	<5 mitosis/50 CGA
Bajo riesgo	2-5 cm	<5 mitosis/50 CGA
Riesgo intermedio	< 5 cm 5-10 cm	6-10 mitosis/50 CGA <5 mitosis/50 CGA
Alto riesgo	>5 cm >10 cm Cualquier tamaño	5 mitosis/50 CGA Cualquier índice mitótico >10 mitosis/50 CGA

Tomado de Rev Chil Cir. 2015; 67(4). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262015000400007>