



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL MEDICINA**

Trombocitosis como predictor de metástasis de cáncer de colon en un  
Instituto de Enfermedades Neoplásicas, Trujillo 2022

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
Segunda Especialidad de Medicina Oncológica**

**AUTORA:**

Quepuy Damian Yolanda Geraldine (ORCID: 0000-0002-0927-3262)

**ASESORA:**

Dra. Maria Roció del Pilar LLaque Sanchez (ORCID: 0000-0002-6764-4068)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

**Enfermedades no Transmisibles**

Trujillo-Perú

2022

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN .....	03
II. MARCO TEÓRICO.....	06
III. METODOLOGÍA .....	15
3.1. Tipo y diseño de investigacion .....	15
3.2. Poblacion, muestra y muestreo .....	15
3.3. Tecnicas e instrumento de recoleccion de datos .....	16
3.4. Procedimientos .....	16
3.5. Metodo de analisis de datos .....	16
3.6. Aspectos eticos .....	16
IV. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS .....	17
V. ANEXOS .....	20
VI. REFERENCIA.....	24

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon (CCR) es ahora el tercer diagnóstico de cáncer más frecuente en mujeres y hombres en los Estados Unidos de América. <sup>1</sup> Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2018 se diagnosticaron 1,80 millones de nuevos casos de CCR en todo el mundo y 862 000 pacientes fallecieron a causa de CCR.<sup>2</sup> La implicación significativa de las plaquetas en el crecimiento y la metástasis del cáncer se sospechaba desde 1872, cuando Leopold Riess observó por primera vez la trombocitosis asociada con tumores sólidos. <sup>3</sup>

Dada la corta vida útil de las plaquetas circulantes (promedio de 7 días), el ser humano adulto debe producir aproximadamente 100 mil millones de plaquetas al día para mantener un recuento de plaquetas dentro del rango normal. Este nivel masivo de producción basal de plaquetas puede aumentar potencialmente a través de la trombocitosis hasta 20 veces en respuesta a varios factores sistémicos y derivados del tumor. Correlaciones entre recuentos elevados de plaquetas y una supervivencia específica de la enfermedad más corta a menudo se describen para los cánceres de pulmón, colon, mama, páncreas, riñón y ginecológico. <sup>3</sup>

Las plaquetas afectan la carga tumoral de la enfermedad y la eficacia del tratamiento en pacientes con neoplasia maligna, participando en varios pasos de la evolución de metástasis. Siendo además que estas participan en la protección de las células cancerosas contra la apoptosis inducida por la quimioterapia y en el mantenimiento de la integridad de la vasculatura del tumor. <sup>4</sup>

El reconocimiento de los efectos pro tumorales de las plaquetas ha llevado a incorporar agentes antiplaquetarios con mayor frecuencia en las estrategias de prevención y tratamiento del cáncer. Sin embargo, quedan desafíos cruciales para identificar y tratar a los pacientes con cáncer que se benefician más de la terapia antiplaquetaria. <sup>5</sup>

La incorporación de biomarcadores basados en plaquetas en plataformas emergentes de "biopsia líquida" para pacientes con cáncer tiene un potencial

significativo para mejorar la precisión diagnóstica y predecir la respuesta terapéutica.<sup>6</sup>

Clínicamente, de aproximadamente 140 000 pacientes con trombocitosis (>400.000 plaquetas/ $\mu$ l de sangre) y sin afecciones inflamatorias o deficiencia de hierro, casi el 40 % presentaba malignidad oculta, principalmente de estómago, colon, pulmón, mama u ovario. El aumento de los recuentos de plaquetas se reveló como un predictor de cáncer en pacientes con una neoplasia maligna,<sup>7</sup> además de relacionarse con menor supervivencia libre de progresión.<sup>8</sup>

El presente proyecto tiene por problema: ¿En qué medida la trombocitosis constituye un predictor de metástasis en pacientes con cáncer de colon, asistentes a un Instituto de Enfermedades Neoplásicas en Trujillo el 2022?

Esta investigación servirá para brindar mayor conocimiento en relación a estudios de laboratorio más accesibles que permita optimizar el diagnóstico y tratamiento previos al estadio 4 del CCR, previniendo el proceso de metástasis, que aún no se manifiesta clínicamente. También permite identificar pruebas diagnósticas más accesibles y de menor costo y eficientes para el diagnóstico oportuno en este caso de metástasis en CCR, siendo este de difícil diagnóstico en etapas iniciales.

Es necesario contar con evidencia científica necesaria para sustentar este tipo de pruebas diagnósticas que avalen su uso en la práctica clínica, como una herramienta más para el manejo de pacientes con CCR.

El objetivo principal es: Determinar en qué medida la trombocitosis constituye un predictor de metástasis en pacientes con cáncer de colon, asistentes a un Instituto de Enfermedades Neoplásicas en Trujillo el 2022. Los objetivos específicos son: Estimar la sensibilidad, especificidad de la trombocitopenia como predictor de metástasis. Estimar el valor predictivo positivo y negativo de trombocitosis. Establecer el valor de la curva ROC

Hipótesis:

- H1: La trombocitosis tiene valor predictor de metástasis en pacientes con cáncer de colon, asistentes a un Instituto de Enfermedades Neoplásicas en Trujillo el 2022.
- Ho: La trombocitosis no tiene valor predictor de metástasis en pacientes con cáncer de colon, asistentes a un Instituto de Enfermedades Neoplásicas en Trujillo el 2022.

## II. MARCO TEÓRICO

Vasily Giannakeas, et al (Canada-2022). Evidenciaron que el cáncer tiene relación con el recuento elevado de plaquetas durante el diagnóstico, realizándose por ello estudios donde evaluaron dicha asociación. Se calcularon los cocientes de probabilidades (OR) para sitios de cáncer específicos para cada categoría de recuento de plaquetas a intervalos de hasta 10 años después de un análisis de sangre, concluyéndose en que los 8 917 187 residentes elegibles de Ontario con un registro de CBC de rutina disponible, 4 971 578 (55,8%) eran mujeres; la mediana de edad al primer hemograma fue de 46,4 años (RIC, 32,5-59,5 años); 495 341 (5.6%) recibieron un diagnóstico de primera primaria durante 10 años. El OR para un diagnóstico de tumor sólido asociado con un recuento de plaquetas muy alto frente a un recuento de plaquetas medio en el período de 6 meses antes del diagnóstico 2,32 (IC 95%, 2,28-2,35), recuento de plaquetas muy alto se asoció con el colon (OR, 4,38; IC del 95 %, 4,22-4,54), pulmón (OR, 4,37; IC 95 %, 4,22-4,53), ovario (OR, 4,62; IC 95 %, 4,19-5,09) y estómago (OR, 4,27; IC 95%, 3,91-4,66) cánceres. <sup>45</sup>

Sosa et al. (México, 2021), encontraron que es un estado protrombótico el cáncer, por lo cual la trombosis relación a las enfermedades neoplasias afecta negativamente la supervivencia; el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) en estos paciente es de cuatro a siete veces mayor que en los que no lo padecen. Los niveles de fibrinógeno aumentan por la degradación de la fibrina (FDP), factores de la coagulación como el V, VII, IX, X y trombocitosis, siendo el factor procoagulante más importante del cáncer el factor tisular (FT), con sensibilidad en 67%, especificidad en 75%, VPP en 57% y VPN en 82%. El área bajo la curva ROC fue de 0,751. <sup>9</sup>

Giannakeas et al. (Canadá, 2021), evalúan si la trombocitosis se asocia con el riesgo posterior de cáncer en adultos. El estudio de cohorte retrospectivo se basa en evaluar a aquellas personas con recuento de plaquetas superior a  $450 \times 10^9$  /L. Los individuos control tenían un recuento de plaquetas dentro del rango de referencia ( $150 \times 10^9$  /L a  $450 \times 10^9$ /L), informado dentro de los 30 días

posteriores a la exposición. El riesgo relativo (RR) de desarrollar cualquier cáncer sólido dentro de los 2 años fue de 2,67 (IC del 95 %, 2,56-2,79). Se encontraron asociaciones entre trombocitosis y cánceres de ovario (RR, 7,11; IC 95%, 5,59-9,03), estómago (RR, 5,53; IC 95%, 4,12-7,41), colon (RR, 5,41; IC 95%, 4,80 - 6,10), pulmón (RR, 4,41; IC 95 %, 4,02-4,85), riñón (RR, 3,64; IC 95 %, 2,94-4). El área bajo la curva ROC fue de 0.761. Los resultados muestran que la trombocitosis es un adecuado predictor de varios tipos de cáncer. <sup>11</sup>

Luke Ta Mounce, et al (Reino Unido,2020), evalúan la incidencia de cáncer después de un recuento de plaquetas normal en atención primaria, en el cual realizaron un estudio de cohorte prospectivo, en el que se evidencio que la incidencia de cáncer al año aumentó considerablemente con la edad, el sexo masculino y un mayor recuento de plaquetas. Los varones de 60 años o más con un recuento alto tuvieron una incidencia del 4,2 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % = 4,0 a 4,4). La incidencia más alta de 6,7% (IC 95% = 5,3 a 8,4) se encontró en hombres de  $\geq 80$  años, que tenían plaquetas en el rango de  $376-400 \times 10^9/l$ ; esto fue 3,1 puntos porcentuales más alto que la incidencia de pacientes en el mismo grupo de edad con recuentos inferiores a los normales de  $150-325 \times 10^9/l$ . Los riesgos para todos los subgrupos de mujeres fueron  $<3\%$ . Los pacientes con recuentos de plaquetas altos tenían mayor riesgo de cáncer de pulmón y colorrectal y, en general, tenían cáncer en etapa avanzada en el momento del diagnóstico. <sup>46</sup>

Pedrazzani et al. (Italia, 2019), estudian el papel pronóstico de la trombocitosis en pacientes con metástasis hepáticas CRLM, que realizaron cirugía por cáncer colorrectal con CRLM sincrónico; 196 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El análisis multivariado de los casos, evidenció que el recuento de plaquetas resultó ser el único predictor independiente de supervivencia (HR 2,07,  $p = 0,036$ ). El área bajo la curva de ROC encontrada fue de 0.734, H-PC se correlaciona con los principales factores clínico-patológicos negativos en pacientes con CRLM sincrónico, así como con la supervivencia global. Además, fue el único factor pronóstico independiente en los que se sometieron a cirugía curativa. <sup>10</sup>

Emily Ankus, et al (USA-2018), realizó un estudio de cohorte en el que evaluaron la atención primaria que utilizó datos de Clinical Practice Research Datalink (CPRD) de 2000 a 2013, siendo la muestra del estudio 2704 personas con plaquetas desde  $325 \times 10^9/l$  hasta  $399 \times 10^9/l$ , evidenciándose que la incidencia de cáncer aumentó con la trombocitosis en 2,6 % [intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,9 a 3,6] en sujetos con un recuento de  $325-349 \times 10^9/l$ , 3,7 % (IC del 95 %: 2,5 a 5,3) en sujetos con un recuento de  $350-374 \times 10^9/l$  y 5,1 % (IC 95 % 3,4 a 7,5) en aquellos con un recuento de  $375-399 \times 10^9/l$ , además de tener como resultado que el cáncer colorrectal fue diagnosticado con mayor frecuencia. La incidencia de cáncer fue consistentemente más alta en hombres que en mujeres. Por lo cual sugieren que los médicos deberían considerar el cáncer metastásico en pacientes con un recuento de plaquetas  $>375 \times 10^9/l$ , ahondando más en las causas y síntomas. <sup>47</sup>

Yarleque (Perú, 2018), realizó un estudio con el fin de determinar si la trombocitosis logra predecir la metástasis en pacientes con cáncer de colon. La población del estudio fueron 181 pacientes con CCR, divididos en dos grupos con y sin metástasis; la proporción de trombocitosis en los no metastásicos fue el 31%, y en los metastásicos fue 12%. La trombocitosis resultó ser un factor predictivo de metástasis en pacientes con cáncer de colon [como 3,32 p 95% (1,66 - 6,64) p <0,05], la duración de la enfermedad es más de 2 años [1,4 (1,2-4,1) 95% del tiempo de la enfermedad se predice la metástasis del cáncer de colon [0,041]; concluyéndose que la trombocitosis es un factor predictivo de metástasis en pacientes con cáncer de colon. <sup>12</sup>

El colon, es un órgano intestinal que continúa del intestino delgado, su función es extraer el agua después de haberse digerido los nutrientes en el intestino delgado, así como las sales, quedando desechos (heces), que terminan siendo excretados por el ano. El cáncer rectal se origina en las últimas pulgadas del intestino grueso, más cercano al ano. El cáncer colorrectal es el originado en el intestino grueso o recto. <sup>13</sup>

Los síntomas y signos del cáncer de colon pueden incluir uno o más de los siguientes: diarreas, estreñimientos, inconsistencia de heces, blandas, angostas,



con sangre, heces que vean del color marrón oscuro a negro (melena), sangrado rojo brillante, dolor en el abdomen, flatulencia, tenesmo, debilidad, cansancio y caquexia inexplicable, irritación continua del intestino, anemia, pérdida de peso y dolor abdominal que generalmente ocurren en la etapa final de la enfermedad. Cuando el cáncer se disemina a nuevas ubicaciones como el órgano biliar, produce síntomas particulares como ictericia. <sup>14</sup>

Las células tienen condiciones normales de crecimiento, reproducción y muerte; siendo que al dividirse sin algún control, no realizan muerte celular en el punto normal produciéndose el cáncer, no teniendo clara la causa, sin embargo existe diversos factores que causan aumento en cambios en el ADN. Los oncogenes ayudan a las células a vivir, crecer y dividirse, siendo los genes supresores de tumores los reguladores de la división y muerte celular, por lo cual los cambios en el ADN afectarían a los oncogenes y los genes supresores de tumores, que como consecuencia tendría cambios genéticos múltiples que ocasionaría neoplasias malignas como cáncer de colon. Los pólipos son crecimientos que se forman en el interior del colon, no son cancerosos, sin embargo, el cáncer puede comenzar con algunos tipos de pólipos. Por lo cual, si se padeciera de pólipo adenomatoso, habría mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon. Estos pólipos tienen formación en la capa externa del colon (ascendente, descendente, medio, o recto).<sup>13</sup>

El incremento celular descontrolado típicamente se produce tras daño genético o cambios en el ADN. Más las mutaciones genéticas ocurren durante la vida de una persona, en lugar de una mutación que heredaron de un miembro de la familia. El tener antecedente de neoplasia maligna específicas aumentan el riesgo de pólipos, cáncer de colon y potencialmente otros tipos de cáncer en algunos miembros de la familia son alrededor del 5 al 10 %. Varias condiciones heredadas también aumentan los riesgos de neoplasia en el colon, lo que incluye diferentes formas de poliposis adenomatosa familiar (PAF), síndromes como el de Gardner (una variación de PAF), síndromes de Lynch, de Muir-Torre, Peutz-Jeghers, Turcot, siendo posible esta caracterización genética sin desarrollar cáncer. <sup>15</sup>

En gran parte de los casos, las células cancerosas que se han extendido no pueden hacer frente a este proceso. Pero a cada paso, cuando las células cancerosas desarrollan condiciones favorables, algunas de ellas forman nuevos tumores en otras partes del cuerpo. Y las células cancerosas metastásicas pueden permanecer latentes durante años en lugares remotos antes de reproducirse.<sup>7</sup>

Los cambios moleculares en las células cancerosas, cambios fisiológicos caracterizados en fenotipos, se describen como: Primero es la independencia de las señales de crecimiento, que indica que las células cancerosas no necesitan estímulos externos para crecer, lo que les permite aumentar el número de células proporcionalmente en poco tiempo. Segundo es la falta de sensibilidad a las señales de inhibición del crecimiento, que está estrechamente relacionada con la descrita anteriormente, ya que la inhibición del receptor celular no puede detener el crecimiento celular con estímulos externos normales.<sup>14</sup>

Tercero es que la inhibición de la apoptosis se debe principalmente al bloqueo de la muerte celular programada, como la inactivación del gen Sphu53 y otros genes proapoptosis, así como la activación inadecuada de genes anti apoteósicos como el BCL2. Cuarto factor, es la posibilidad de replicación ilimitada, que permite una reproducción celular ilimitada, ya que la mayoría de los genes inhibidores están bloqueados y los oncogenes están sobre expresados. Quinto factor es la posibilidad de desarrollar una inflamación, que aumenta el flujo sanguíneo a esta zona, recibe más nutrientes y oxígeno y aumenta el ritmo de crecimiento.<sup>14</sup>

El sexto factor es la inhibición de la muerte celular por parte de la reacción inmunitaria del cuerpo, que coexiste con el tercer factor, permitiendo al cuerpo aumentar las células sin responder a los mecanismos de defensa. El séptimo factor es debilitar la regulación energética de la célula, destruir las células circundantes y crear más espacio para el crecimiento y la angiogénesis.<sup>14</sup>

Las tres últimas características son la angiogénesis persistente, la invasión y la metástasis, y los defectos del ADN. Lo más frecuente es que los tumores se forman por la acumulación de mutaciones irreversibles en el ADN, ya que éstas están

estrechamente relacionadas entre sí, pero para crecer se necesitan nutrientes y oxígeno, por lo que es habitual que se produzca el proceso de vascularización. Este penetra en los tejidos circundantes y se desplaza a diferentes partes del cuerpo, lo que les permite sobrevivir y dificulta la lucha. <sup>13</sup>

Además de la importancia de estas diez vías en el proceso de desarrollo del cáncer, cabe destacar el papel de la metástasis, ya que esta característica del tumor hace que el paciente acabe sucumbiendo a la enfermedad, por lo que es muy importante averiguar su causa de los tejidos diana más comunes de cada tumor. Después de la formación de un tumor primario y su invasión local, el tumor puede destruir la capa subyacente de tejido, separar el tumor del tejido y evitar la formación de bio señales y entrar en la pared del vaso sanguíneo o linfático en la vena. <sup>14</sup>

En el cáncer, las células tumorales entran en la sangre y el sistema linfático a través de las paredes de los vasos sanguíneos. Esta es una forma de propagación del cáncer en su conjunto. El cuerpo consiste en la entrada de células cancerígenas en el torrente sanguíneo a través de cambios moleculares en las paredes de los vasos, lo que a su vez les permite sobrevivir en este entorno y atacar tejidos distantes mediante procesos de extravasación. Tras entrar en un nuevo tejido, el proceso de proliferación celular comienza de nuevo, formándose nuevos tumores. <sup>15</sup>

Los pacientes afectados por neoplasias malignas tienen una propensión conocida a la trombosis, con veinte a treinta por ciento de todos los primeros tromboembolismos venosos (TEV) asociados con el cáncer. <sup>16</sup> Esta trombofilia puede ser consecuencia de alteraciones en la cantidad y actividad de los factores de la coagulación debido a la propia enfermedad de base, el tratamiento de la enfermedad y alteraciones en la función plaquetaria. <sup>17</sup> Además, nueva evidencia sugiere que las interacciones entre las plaquetas y las células malignas conducen a la activación plaquetaria y a una mayor incidencia de trombosis. <sup>18,19</sup>

La malignidad específica juega un papel en la propensión a la trombosis, con tasas más altas asociadas con tumores sólidos de páncreas, ovario y cerebro, además de malignidades hematológicas, en particular, linfoma de Hodgkin. <sup>20</sup> Si bien el TEV

es un riesgo bien documentado en pacientes con neoplasias malignas, la trombosis en el árbol arterial, como la que se observa en el síndrome coronario agudo (SCA), también es más común en pacientes con neoplasias malignas. <sup>21</sup>

Hay evidencia de las interacciones entre las plaquetas y los cánceres. Las células de origen paraneoplásico no solo activan las plaquetas, sino que las propias plaquetas parecen desempeñar un papel en la propagación del cáncer y la diseminación metastásica en un proceso que a veces se describe como educación tumoral. La interacción directa con las células tumorales induce la agregación plaquetaria en líneas experimentales de células pancreáticas, colorrectales y renales. <sup>19</sup> Además, las células cancerosas excretan directamente trombina y otros mediadores, que interactúan con los receptores de la superficie de las plaquetas a través de los receptores PAR-1 y PAR-4 (la trombina es el agonista), P2Y<sub>12</sub> (ADP es el agonista) y el receptor de tromboxano (el tromboxano A<sub>2</sub> es el agonista); los tumores también secretan metaloproteinasas de matriz (MMP) e IL-6, que se ha demostrado que activan las plaquetas directamente. <sup>22</sup>

El estudio específico de líneas celulares de cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas humanas reveló la inducción *in vitro* de la agregación plaquetaria tanto a través de interacciones celulares directas observadas bajo microscopía electrónica en SCLC como de interacciones celulares indirectas a través de trombina secretada y mediadores ADP en NSCLC. <sup>23</sup>

De manera similar, en una xenografía de ratón de cuatro líneas celulares pancreáticas humanas diferentes, se encontró que dos de las líneas expresan TF y liberan micropartículas positivas para TF, ambas entidades trombogénicas conocidas. <sup>18</sup>

Como era de esperar, solo las líneas celulares positivas para TF activaron las vías de coagulación en ratones. En líneas celulares de cáncer de mama, las MMP secretadas condujeron a la activación plaquetaria a través de acciones celulares, que eran independientes de la concentración de TF: las plaquetas cambiaron de forma para formar pseudópodos y demostraron una mayor concentración de

receptores de superficie GPIIb/IIIa activados, que luego pueden unirse con fibrinógeno y formar agregados plaquetarios estables. <sup>24</sup>

El factor Von-Willebrand (VWF) también juega un papel en la agregación plaquetaria y el reclutamiento de plaquetas al endotelio vascular, como se demostró en pacientes con melanoma y modelos de melanoma en ratones. Este fenómeno puede estar relacionado con la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) derivado del tumor, que media la activación de las células endoteliales y, por lo tanto, promueve la expresión del VWF en la luz del vaso tumoral, un proceso biológico que promueve el reclutamiento de plaquetas y la ateroembolia. <sup>25</sup>

Existe una creciente evidencia del papel de las plaquetas en la diseminación metastásica de una variedad de tumores. Los primeros estudios del sarcoma renal observaron una correlación entre la capacidad del tumor para aumentar la agregación plaquetaria y el potencial metastásico del tumor. <sup>26</sup>

Los modelos han aclarado una intrincada interacción entre las células malignas y las plaquetas, que propaga la diseminación metastásica. Cuando una célula tumoral se infiltra en la vasculatura, activa las plaquetas e induce la agregación plaquetaria alrededor de la célula tumoral. Esto protege a la célula tumoral del sistema inmunitario del huésped, lo que permite que el tumor evada el sistema inmunitario y promueva la supervivencia. Además, la plaqueta libera micropartículas que promueven la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la extravasación, lo que permite el transporte de la célula tumoral a una nueva ubicación. Finalmente, el VEGF liberado por las plaquetas promueve la angiogénesis tanto localmente dentro del tumor como sistémicamente en toda la vasculatura. <sup>27</sup> La angiogénesis tumoral promueve el crecimiento tumoral. <sup>28</sup>

Puede haber mecanismos adicionales de interacciones entre el tumor y las plaquetas aún por dilucidar, ya que un estudio reciente de un modelo de melanoma en ratones mostró que las plaquetas inhiben la función de las células T, lo que permite que el tumor evada el sistema inmunitario y haga metástasis. <sup>29</sup> Por el

contrario, a nivel de la médula ósea, existe evidencia de que los megacariocitos son protectores contra la metástasis ósea del cáncer de próstata y las células de cáncer de mama.<sup>30</sup> Se necesitan estudios adicionales sobre las interacciones específicas entre los progenitores de plaquetas y el cáncer.<sup>29</sup>

El papel de las plaquetas en la diseminación metastásica lleva a la hipótesis de que los agentes antiplaquetarios disminuirán la progresión del tumor.<sup>31</sup> Aunque no existe una guía o recomendación para los agentes antiplaquetarios como tratamiento de malignidad conocida, existe evidencia de que el ticagrelor, un inhibidor de P2Y<sub>12</sub>, reduce las metástasis en modelos murinos de melanoma y cáncer de mama.<sup>32</sup>

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1 Tipo y diseño de investigación

El tipo de investigación: aplicada<sup>35</sup>

Diseño de investigación: No experimental, correlacional, de valoración de una prueba diagnóstica.<sup>36</sup> (Ver anexo 01)

#### 3.2 Variables y operacionalización

##### Variables:

Variable 1: Prueba diagnosticas.

- a. Hemograma con o sin trombocitosis
- b. Tomografías computarizadas con o sin metástasis

Variable 2: Valor predictivo de Trombocitosis en metástasis de cáncer de colon.

Sensibilidad >90%

Especificidad: <90%

Valor predictivo positivo: >90%

Valor predictivo negativo: <90%

Operacionalización de variables (Ver anexo 02)

#### 3.3 Población, muestra, muestreo

**Población:** Está conformada por todos los pacientes diagnosticados de cáncer de colon, que asisten al Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo, entre 2011-2021.

##### Criterios de inclusión:

Pacientes con tomografía y hemograma

##### Criterios de exclusión:

Pacientes que ingresan con tratamiento previo para cáncer de colon con metástasis.

Pacientes con neoplasias coexistentes, como aplasia medular, Neutropenia Grado 3 y 4, tuberculosis pulmonar, cirrosis hepática, hiperesplenismo, púrpura trombocitopénica autoinmune, con trombocitosis esencial.

**Muestra:** Está conformada 329 pacientes seleccionados al azar que fueron diagnosticados con cáncer de colon, que asisten al Instituto Regional de

Enfermedades Neoplásicas de Trujillo, entre 2011-2021, lo cuales fueron determinados con una confianza del 95% y un error del 5% (Ver anexo 3)<sup>47</sup>

### **3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

**Técnica:** revisión documentaria.<sup>37</sup> Esta revisión incluirá las historias clínicas y los análisis de apoyo diagnóstico (tomografía, hemograma).

**Instrumentos:** Se formuló una ficha que recoge información referente a la presencia de trombocitosis, presencia de cáncer de colon y metástasis (anexo 5).

**Validación y confiabilidad:** Se utilizará la técnica de expertos (anexo 4).<sup>38</sup> Considerando la participación de especialistas en oncología médica, radiólogo oncóloga, patólogo y hematólogo.

### **3.5 Procedimientos**

Aprobado el proyecto por el jurado en la Universidad César Vallejo, se solicita autorización al responsable del instituto, para acceder a los documentos necesarios para la presente investigación (datos tomográficos y hemograma del paciente). Los pacientes seleccionados serán aquellos que cumplan con los criterios de selección.

### **3.6 Método de análisis de datos**

La información se procesa en sistema SPSS V. 27. El análisis estadístico considera obtener los valores de sensibilidad, especificidad. VPP, VPN, y se estimará la curva de ROC para establecer la utilidad de la prueba como predictor de metástasis en cáncer de colon.

### **3.7 Aspectos éticos**

En el ámbito de la ética, se han tenido en cuenta las directrices y recomendaciones del Comité de Ética de la Universidad César Vallejo.<sup>33</sup> Los aspectos morales considerados en este trabajo se basan en la Declaración



de Helsinki, cuyos principios fundamentales son el respeto a la persona (artículo 8), el derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones con conocimiento de causa (consentimiento informado). (artículos 20, 21 y 22), incluida la participación al principio y durante la investigación. El bienestar del sujeto debe estar siempre por encima de los intereses de la ciencia y la sociedad (artículo 5), y desde el punto de vista moral del análisis prelegislativo (artículo 9). La investigación debe basarse en el conocimiento científico (artículo 11) y en una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios. (artículos 16 y 17).<sup>34</sup>

#### IV. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

##### 4.1 Recursos y Presupuesto

###### Recursos

Tabla 1  
*Estimación de Recursos Humanos.*

<b>Recursos Humanos</b>	<b>Cantidad</b>
Autor	1
Asesor	1
Estadístico	1

Fuente: Realización propia.

Tabla 2  
*Estimación de recursos materiales.*

<b>ESTIMACIÓN DE RECURSOS MATERIALES</b>	
<b>Materiales</b>	<b>Cantidad</b>
Equipo informático	1
Soporte celulósico	1
Correctores	1
Lápices	2
Borradores	1
Cuadernos de Apuntes	1
Sandisks 17 GB	1
Archivadores	3

Fuente: Realización propia.

Tabla 3  
*Estimación de servicios.*

<b>SERVICIOS</b>		
<b>Descripción</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Unidad</b>
Serv de transportación.	8	Pasajes
Serv. Comunicaciones móviles	7	Meses
Serv. datos	4	Meses
Multimpresion	300	Unidad
Multicopias	200	Unidad
Anillamiento	18	Unidad
Empastación	1	Unidad

Fuente: Realización propia.

### **Presupuesto**

Tabla 4  
*Presupuesto del proyecto.*

<b>Descripción</b>	<b>Cantida d</b>	<b>Unida d</b>	<b>P.U (S/.)</b>	<b>Costo Total (S/.)</b>
<b>MATERIALES DE OFICINA</b>				
Soporte celulósico	1	Millar	23.5	S/ 23.50
Correctores	1	Unidad	2.5	S/ 2.50
Lápices	2	Unidad	1	S/ 2.00
Borradores	1	Unidad	1	S/ 1.00
Cuadernos de Apuntes	1	Unidad	3.5	S/ 3.50
Archivadores	3	Unidad	0.7	S/ 2.10
<b>SOPORTE INFORMÁTICO</b>				
Equipo informático	1	Unidad	1950	S/ 1,950.00
Sandisks 17 GB	1	Unidad	25	S/ 25.00
				<b>S/ 2,009.60</b>
<b>SERVICIOS GENERALES</b>				
Serv de transportación.	8	Pasaje s	9.75	S/ 78.00
Serv. Comunicaciones móviles	7	Meses	30	S/ 210.00
Serv. datos	4	Meses	40	S/ 160.00
Multimpresion	300	Unidad	0.15	S/ 45.00
Multicopias	200	Unidad	0.05	S/ 10.00
Anillamiento	18	Unidad	3	S/ 54.00
Empastación	1	Unidad	20	S/ 20.00
				<b>S/ 577.00</b>
				<b>S/ 2,586.60</b>

Fuente: Realización propia.

#### 4.2. Financiamiento

La autora financiará el presente proyecto.

#### 4.3 Cronograma de ejecución

N°	ACTIVIDADES	2022								
		S1	S2	S3	S4	S5			S15	S16
1	Recolección de datos		X							
2	Análisis e interpretación			X						
3	Conclusiones y recomendaciones				X					
4	Elaboración de informe					X				
5	Presentación								X	

Fuente: Realización propia.

## ANEXOS

### Anexo 1. Diseño de investigación

*Diseño de prueba diagnóstica.*

Pruebas diagnosticas	Gold estándar de metástasis: tomografía		
		Si	No
Trombocitosis	Elevada	VP	FP
	No Elevada	FN	VN

### Anexo 2: operacionalización de variables

VARIABLES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>V1: Trombocitosis</b>	a. Hemograma con o sin trombocitosis	Prueba de sensibilidad de trombocitosis que permita detectar metástasis en paciente con cáncer de colon.	Presencia de trombocitosis en paciente con metástasis en cáncer de colon.	SI NO	Cualitativa Nominal
	b. Tomografías computarizadas con o sin metástasis	Prueba Gold estándar en detectar metástasis en paciente con cáncer de colon.	Presencia de lesiones en vísceras y a nivel ganglionar a distancia en paciente con cáncer de colon.	SI NO	Cualitativa Nominal
<b>V3: Valor predictivo de Trombocitosis en metástasis en pacientes con cáncer de colon.</b>			Se evalúa mediante: Sensibilidad, Especificidad, valor predictivo positivo y negativo.	Si valor predictor >90% No valor predictor <90%	Cualitativa Nominal

### Anexo 3: Muestra

$$n_0 = \frac{Z_{\alpha}^2 p e q e}{E^2}$$

Donde:

$n_0$ : Tamaño inicial de muestra.

$Z\alpha$ : Coeficiente de confiabilidad; el cual es de 1.96 para un nivel de confianza de 95%.

$p_e$ : Sensibilidad de Trombocitosis para diagnóstico de metástasis de cáncer de colon es de 31%<sup>12</sup>

$$q_e = 1 - p_e$$

$p_{eq}$ : Variabilidad estimada.

E: Error absoluto o precisión. En este caso se expresará en fracción de uno y será de 0.05 (5%).

**Anexo 4: FICHA DE REVISION DE EXPERTOS DE INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION**

**I. DATOS GENERALES:**

1. Apellidos y nombres:
2. Grado académico:
3. Profesión:
4. Cargo de desempeño:
5. Institución donde labora:
6. Autor de instrumento:

**II. VALIDACION:**

INDICADORES DE EVALUACION	CRITERIOS	MUY MALO	MALO	REGULAR	BUENO	MUY BUENO
	ITEMS	1	2	3	4	5
1. CLARIDAD	Formulario con lenguaje apropiado que facilita su comprensibilidad.					
2. OBJETIVIDAD	Están expresados en conductas observables y medibles.					
3. CONSISTENCIA	Existe una organización lógica en el contenido y relación con la teoría.					
4. COHERENCIA	Existen relación de los contenidos con los indicadores de las variables.					
5. PERTINENCIA	Las categorías de las respuestas y sus valores son apropiados.					
6. SUFICIENCIA	Es suficiente la cantidad y calidad de ítems en el instrumento.					
<b>RESULTADO PARCIAL:</b>						
<b>RESULTADO TOTAL:</b>						

**III. RESULTADOS DE LA VALIDACION:**

3.1.- resultado total cualitativo:

3.2.- Opinión: ACEPTABLE: \_\_\_\_\_ NO ACEPTABLE: \_\_\_\_\_ DEBE MEJORAR: \_\_\_\_\_

3.3.- Observaciones:

## Anexo 5: FICHA QUE RECOGE INFORMACIÓN

1. Apellidos y nombres:
2. HC:
3. Edad:
4. Diagnóstico de ingreso:
5. Datos de 1º Hemograma:
6. Metástasis de ingreso por tomografías: SI ( ) NO ( )  
Si : Lugar: .....
7. Trombocitosis: SI ( ) NO ( )  
Si : Lugar: .....



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA**

### **Declaratoria de Autenticidad del Asesor**

Yo, LLAQUE SANCHEZ MARIA ROCIO DEL PILAR, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Proyecto de Investigación titulado: "Trombocitosis como predictor de metástasis de cáncer de colon en un Instituto de Enfermedades Neoplásicas, Trujillo 2022", cuyo autor es QUEPUY DAMIAN YOLANDA GERALDINE, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 19.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender el Proyecto de Investigación cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 28 de Noviembre del 2022

<b>Apellidos y Nombres del Asesor:</b>	<b>Firma</b>
LLAQUE SANCHEZ MARIA ROCIO DEL PILAR <b>DNI:</b> 17907759 <b>ORCID:</b> 000-0002-6764-4068	Firmado electrónicamente por: LLAQUES el 01-12- 2022 13:51:02

Código documento Trilce: TRI - 0457472