

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA  
SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO  
EN EL INSTITUTO DE CANCEROLOGÍA -INCAN-  
DE GUATEMALA DURANTE EL AÑO 2010 Y  
SEGUIMIENTO HASTA EL AÑO 2015**

**MYNOR ROBERTO VILLEDA ESCOBAR**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Salud Pública con Énfasis en Epidemiología  
Para obtener el grado de  
Maestro en Salud Pública con Énfasis en Epidemiología**

**Octubre 2018**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**HACE CONSTAR QUE:**

El (fa) Doctor(a): **Mynor Roberto Villeda Escobar**

Registro Académico No.: 8311571

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en **Salud Pública con Énfasis en Epidemiología**, el trabajo de TESIS **FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN EL INSTITUTO DE CANCEROLOGÍA -INCAN- DE GUATEMALA DURANTE EL AÑO 2010 Y SEGUIMIENTO HASTA EL AÑO 2015**

Que fue asesorado: **Dra. Loida Isabel Orozco Fuentes, MSc.**

Y revisado por: **Dr. Jorge Bolívar Díaz Carranza, MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **octubre 2018**



**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

Guatemala, 11 de octubre de 2018

**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

**Lcda. Luzy Andrea Divas Rodas**  
Lingüista Especializada en Traducción e Interpretación  
(Inglés-Español / Español-Inglés)

Guatemala, 08 de octubre de 2018

Señores  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Escuela de Estudios de Postgrado  
Presente

A quien interese:

Reciba un cordial saludo. Por este medio hago constar que he leído y revisado el informe final de tesis para optar al cargo de MAESTRO EN SALUD PÚBLICA CON ÉNFASIS EN EPIDEMIOLOGÍA, del estudiante:

**MYNOR ROBERTO VILLEDA ESCOBAR**  
Carné No. 8311571

El cual se titula:

**"FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA -INCAN- DE GUATEMALA DURANTE EL AÑO 2010 Y SEGUIMIENTO HASTA EL AÑO 2015"**

Por lo tanto, el trabajo anteriormente mencionado ha sido corregido en todos los aspectos lingüísticos. Asimismo, se respetó las correcciones que realizaron los asesores, en cuanto a su especialidad técnica. Por consiguiente, la Escuela a cargo tiene la facultad de disponer del documento como considere oportuno.

Atentamente,



Lcda. Luzy Andrea Divas Rodas  
Colegiado No. 27,578

Lcda. Luzy Andrea Divas Rodas  
Lingüista con Especialidad en Traducción e Interpretación  
Español-Inglés / Inglés-Español  
Colegiado No. 27,578

Correo electrónico: [luzy\\_divas@yahoo.com](mailto:luzy_divas@yahoo.com)  
Tel. +(502) 5923-8927



Ciudad de Guatemala, 11 de Agosto 2018

Doctor  
**Alfredo Moreno Quiñónez**  
Coordinador Específico  
Maestría en Ciencias en Salud Pública  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Respetable Doctor Moreno:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **Mynor Roberto Villeda Escobar, 8311571**, de la carrera de Maestría en Ciencias en Salud Pública con Énfasis en Epidemiología, el cual se titula "**Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Cancerología -INCAN- de Guatemala durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015**".

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **Villeda Escobar**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. L. Isabel Orozco Fuentes  
Maestra en Salud Pública con  
Énfasis en Epidemiología  
Colegiada 14483

**Dra. Loida Isabel Orozco Fuentes**  
**MSc. en Salud Pública con énfasis en Epidemiología**  
**ASESORA**

Ciudad de Guatemala, 17 de julio 2018

Doctor

**Alfredo Moreno Quiñónez**

Coordinador Específico

Maestría en Ciencias en Salud Pública

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Presente

Respetable Doctor Moreno:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **Mynor Roberto Villeda Escobar, carné: 8311571**, de la carrera de Maestría en Ciencias en Salud Pública con Énfasis en Epidemiología, el cual se titula **"Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Cancerología -INCAN- de Guatemala durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015"**.

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **Villeda Escobar**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

  
Dr. Jorge Bolívar Díaz Carranza

REVISOR DE TESIS

JORGE BOLIVAR DIAZ C.  
MEDICO Y CIRUJANO  
COLEGIADO No. 2693



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 28 de septiembre 2018

Doctor  
Luis Alfredo Ruiz Cruz  
Coordinador General  
Programas de Maestrías y Especialidades  
Escuela Estudios de Postgrado  
Facultad de Ciencias Médicas  
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

Para su conocimiento y efectos le informo que luego de revisar el informe final de tesis presentando por el estudiante, **Mynor Roberto Villeda Escobar**, titulado *"Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Cancerología –INCAN- de Guatemala durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015"*, El mismo cumple con los requisitos establecidos por el Programa de Maestría en Ciencias en Salud Pública.

Agradeciendo la atención a la presente de usted. Cordialmente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Alfredo Moreno Quiñónez  
Profesor Área de Investigación  
Maestría en Ciencias en Salud Pública  
Escuela Estudios de Postgrado  
Facultad de Ciencias Médicas

## **DEDICATORIA**

### **A Dios**

### **A mis padres:**

Lic. Adolfo Villeda Osorio (QEPD) y Sofía Amanda Escobar Ramírez (QEPD)

### **A mi hija**

Sofía Valentina Villeda Alfaro

### **A mis hermanos:**

Norberto, Gustavo, Wilson e Irving

### **Personas importantes en mi vida:**

Tías y tíos, primas y primos, Esperanza, Bianny, Helen, mis ahijados y ahijadas

### **Universidad de San Carlos de Guatemala y Maestría en Ciencias En Salud Pública**

Por ser mi alma mater

### **A mis maestros y compañeros (as) de la maestría**

Por compartir sus conocimientos para ser un buen profesional

### **Dra. Loida Isabel Orozco Fuentes y Dr. Jorge Bolívar Díaz**

Por su apoyo y conocimiento

### **Liga Nacional Contra el Cáncer y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. - INCAN-Guatemala**

Por haberme permitido realizar dicho estudio en la institución.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>Contenido</b>	<b>Pág.</b>
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO I. Marco Teórico	4
CAPÍTULO II. Justificación	28
CAPÍTULO III. Objetivos	30
CAPÍTULO IV. Hipótesis	31
CAPÍTULO V. Material y Métodos	33
CAPÍTULO VI. Resultados	41
CAPÍTULO VII. Discusión y Análisis	53
CONCLUSIONES	62
RECOMENDACIONES	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
ANEXOS	76

## ÍNDICE DE CUADROS

No.	título	Pág.
1	Operacionalización de variables	34
2	Características Sociodemográficas	41
3	Características Clínicas	44
4	Características del esquema de tratamiento	45
5	Supervivencia según estadio, morfología, edad y esquema de tratamiento	47
6	Análisis sobre Factores pronósticos	49
7	Riesgos proporcionales para morfología	49
8	Riesgos proporcionales para edad en grupos de cinco años	50
9	Riesgos proporcionales para para el esquema de tratamiento	51
10	Riesgos proporcionales para estadio, morfología, edad en grupos de cinco años y esquema de tratamiento	52

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

No.	Título	Pág.
1	Estado vital	46

## RESUMEN

A nivel internacional, la supervivencia de las personas con cáncer del cuello uterino (CACU) fue investigada y relacionada con factores pronósticos como el estadio, la morfología, la edad y el tratamiento. En el Instituto Nacional de Cancerología de Guatemala -INCAN- no existían estudios relacionados con los factores pronósticos y no realizaba evaluaciones de supervivencia periódicamente.

**Objetivo:** se determinaron los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de las pacientes con CACU diagnosticadas en el INCAN durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015.

**Métodos:** estudio cuantitativo analítico retrospectivo (cohorte histórica). Población: todas las mujeres con cáncer del cuello uterino que fueron diagnosticadas en el INCAN durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015, de todas las edades, todos los tipos histológicos, todos los estadios y todos los esquemas de tratamiento. Los factores pronósticos estudiados fueron el estadio, morfología, edad y esquema de tratamiento. Se realizó el método de Kaplan-Meier para supervivencia y por último, para los factores pronósticos se realizó análisis multivariado con la técnica de regresión de Cox.

**Resultados:** en la supervivencia global a los 5 años, 168 casos (51.5%) habían fallecido y 158 permanecían vivas (48.5%); el promedio de días de supervivencia fue de 443.2 días (1.2 años). De todos los factores pronósticos, el más importante que afectó la supervivencia fue el estadio; pues los estadios con mayor riesgo son el estadio II con HR de 5.6814 y valor de P 0.0413, estadio III con HR de 7.8677 y valor de P 0.0155, y el estadio IV con HR de 8.8031 y valor de P 0.013.

**Conclusiones:** la supervivencia global de los casos de cáncer del cuello uterino a los cinco años fue de 48.5%. De todos los factores pronósticos, el más importante para el presente estudio, que afectó la supervivencia fue el estadio.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer (1) del cuello uterino (CACU) (2, 3, 8, 9, 10) es el cuarto tipo de cáncer más común que afecta a las mujeres en todo el mundo, con 528 000 nuevos casos cada año y más frecuente en los países con menores recursos como en la región de África). También es la cuarta causa más común de muerte por cáncer (266 000 muertes en 2012) en las mujeres de todo el mundo. Casi el 70% de la carga mundial cae en las zonas con menor nivel de desarrollo, y más de una quinta parte de todos los nuevos casos se diagnostican en la India. Para el año 2025 se estima un incremento de 659 010 casos nuevos y 348 496 muertes. En las Américas ocupó también el cuarto lugar con 83195 casos nuevos y 35673 muertes (7).

El CACU es una causa evitable de muerte en las mujeres en el África subsahariana. 34,8 nuevos casos de cáncer cervical son diagnosticados por cada 100 000 mujeres al año y el 22,5 por 100 000 mujeres mueren por esta enfermedad. Estas cifras se comparan con el 6,6 y el 2,5 por 100 000 mujeres, respectivamente, en América del Norte. Las drásticas diferencias pueden explicarse por la falta de acceso a la detección eficaz y servicios que faciliten la detección y tratamiento tempranos (7).

Según estimaciones de "GLOBOCAN 2012" para Guatemala, el CACU ocupó el segundo lugar con 1393 casos nuevos (tasa ajustada de incidencia de 22.3 por 100 000 mujeres) y 672 muertes (tasa ajustada de 12.2 por 100 000 mujeres fallecidas) (7). En el Instituto Nacional de Cancerología de Guatemala (INCAN), en las mujeres ocupó el primer lugar con 793 casos nuevos (31.6%) en el año 2012 y 21, mujeres fallecidas (23.1%) en al año 2011 (4, 5).

La supervivencia de una enfermedad en un grupo de personas es la probabilidad de estar vivo, muerto o bien la recurrencia, en un tiempo transcurrido desde que se realiza el diagnóstico (20). En epidemiología los análisis de supervivencia son de importancia, constituyéndose en una herramienta de ayuda diagnóstica que permite predecir en que instantes se producen determinados sucesos y los factores que influyen (21).

A nivel internacional, la supervivencia de las personas con CACU ha sido investigada y documentada su relación, principalmente con factores pronósticos como el estadio, la morfología, la edad y el tratamiento administrado. (6, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

En el INCAN no existían estudios relacionados con los factores pronósticos y se desconocía esta información, ya que no ha aparecido publicada y no ha realizado evaluaciones de supervivencia periódicamente (4, 5).

Por lo anteriormente expuesto, fue importante haber realizado un estudio sobre análisis de supervivencia porque los resultados del estudio han sido de utilidad para obtener evidencia sobre los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de los casos de pacientes con CACU del INCAN de Guatemala.

Se estudiaron todos los casos de CACU diagnosticados inicialmente en el INCAN durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015, para lo cual se revisaron los expedientes clínicos respectivos con el propósito de determinar si existían factores pronósticos relacionados con la supervivencia de las pacientes y con ello, contribuyó a generar evidencia a nivel nacional e internacional que pueda ser comparable con otras investigaciones similares.

El estudio permitió determinar que en la supervivencia global a los 5 años, 168 casos (51.5%) habían fallecido y 158 permanecían vivas (48.5%); el promedio de días de supervivencia fue de 443.2 días (1.2 años). Se concluyó que de todos los factores pronósticos, el más importante que afectó la supervivencia fue el estadio; pues los estadios con mayor riesgo son el estadio II con HR de 5.6814 y valor de P 0.0413, estadio III con HR de 7.8677 y valor de P 0.0155, y el estadio IV con HR de 8.8031 y valor de P 0.013.

# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### 1.1. Fundamentación teórica

#### 1.1.1. Teoría de la causalidad

El concepto de causalidad existe desde la vida común, pues es parte de la mente humana buscar relaciones entre las cosas y particularmente entre las acciones y sus consecuencias, como un modo de entender el mundo y de aprender y adaptarse a él (35).

La noción de causalidad ha sido estudiada por filósofos como Tales de Mileto, Aristóteles, Leibniz, David Hume, Kant (señala que "todo nuestro conocimiento comienza con la experiencia" y que la causalidad es un a priori que se necesita para el conocimiento racional, en tanto que todo lo que ocurre supone algo previo y señala "todo cambio tiene que tener una causa"), Rosenblueth y finalmente Wartofsky MW que considera que el principio de causalidad es un concepto fundamental, que pertenece a las distintas imágenes del mundo, y a la interpretación de las fórmulas científicas contemporáneas (35).

La mayoría de los filósofos ha pensado que la noción de causalidad es indispensable para la ciencia, siendo uno de sus objetivos más importantes encontrar causas y establecer relaciones causales entre los fenómenos o eventos (35).

La epidemiología es una disciplina en construcción y muchos de los fundamentos de la teoría y métodos, actualmente en uso, lograron mayor desarrollo en la segunda mitad del siglo XX en la que es conocida hoy como la "Epidemiología Moderna" (31).

Inicia en la década de 1950, cuando varios grupos interdisciplinarios de académicos desarrollaron los fundamentos para el diseño, ejecución y análisis de estudios observacionales complejos y de gran tamaño, algunos de base poblacional (31).

Los desarrollos de la filosofía, la estadística, la biología y la sociología, por mencionar algunos de los más importantes, han sido fundamentales para permitir que los avances de la epidemiología tuvieran lugar (31).

Alonso G. realizó una bibliografía física y material de referencia electrónica para identificar y rastrear propuestas teóricas o modelos aplicados a lo largo del siglo XX para fundamentar la investigación e intervenciones orientadas a prevenir enfermedades y a promocionar la salud del público en el mundo. Las propuestas se identificaron según nombre genérico, autor, año

de reseña y objeto o campo principal de interés; identificando alrededor de 52 teorías así como 60 modelos (34).

De acuerdo con Thomas Kuhn, en la “revolución paradigmática”, los desarrollos de la epidemiología moderna, no solo fue soportada por los desarrollos de otras disciplinas, sino que también ocurrió gracias a una situación histórica y social específica, que incluyó en particular el avance de la epidemia de las enfermedades crónicas y el crecimiento económico acelerado de los países más ricos en medio de las tensiones de la guerra fría (31, 33).

Queda demostrada la importancia que tiene la epidemiología a través de su presencia histórica, en el desarrollo de la medicina y de los diferentes modelos en salud pública, desde la formación de “médicos hospitalarios” a finales del S. XVII hasta la aplicación epidemiológica, desde un nivel molecular hasta un nivel poblacional, a fines del S. XX. Por otra parte, surge el debate entre la eco-epidemiología multiniveles con un enfoque holístico y multidisciplinario; y la epidemiología moderna hace énfasis en la especialización y el reduccionismo, que busca generar métodos que midan asociaciones específicas, entre una exposición y una enfermedad (33).

El término Epidemiología Moderna fue utilizado por Rothman en el libro del mismo nombre (31, 32).

Entre los desarrollos del pensamiento en epidemiología moderna se encuentran: el contraste entre individuo-población, el estudio de la causalidad, la medición de la ocurrencia y la asociación, el error aleatorio y la precisión de los estudios, el error sistemático y los sesgos, la confusión y la interacción o modificación del efecto (31).

#### **1.1.1.1. Elementos de la causalidad**

En las relaciones causales se puede identificar un elemento inicial o causa, un elemento final o efecto y la relación entre ambos. La definición del elemento inicial depende del modelo utilizado; las causas pueden ser acciones intencionales, no intencionales, atributos, constructos, entre otros. El efecto se define en términos de cambio con respecto a su situación previa o a lo que hubiera ocurrido si no hubiera existido causa. La relación entre ambos puede definirse como una función o condición (35). La relación condicional puede ser:

- Necesaria y suficiente: si A, entonces B y si B, entonces A.

- Necesaria y no suficiente: si A, entonces B o no B y si B, entonces A.
- No necesaria y suficiente: si A, entonces B y si B, entonces A o no A.
- No necesaria y no suficiente: si A, entonces B o no B y si B, entonces A o no A. Este último caso es el más frecuente en Biología y el más difícil de establecer (35).

Las características básicas de la relación causal son:

- La temporalidad, es decir, la causa precede al efecto.
- La dirección, o sea que la relación va de la causa al efecto.
- La asociación, que se entiende como una cuantificación de la constancia de la relación (35).

#### **1.1.1.1.1. Modelos causales en biología**

El concepto de causalidad, recíproco al de azar, alude a la relación entre dos o más acontecimientos cuya ocurrencia consistente y secuencia de aparición permiten atribuir a uno de ellos la aparición del otro; es una interpretación de la naturaleza, no única pero dominante en el ámbito de la medicina (35). Son varios los modelos de causalidad propuestos en el área de la biología, dentro de los cuales se destacan los siguientes:

#### **1.1.1.1.2. Modelo de Koch-Henle**

Sugerido por Koch en 1882, a propósito de la tuberculosis y paradigmático en el estudio de las enfermedades infecciosas. Más que un modelo, es un conjunto de reglas de decisión (35).

#### **1.1.1.1.3. Modelo de Austin Bradford-Hill**

Se conocen como criterios de Bradford Hill, aunque estrictamente no son criterios, es paradigmático en el estudio de las enfermedades no infecciosas. Conlleva una relación causal no necesaria y no suficiente (35).

#### **1.1.1.1.4. Modelo de Rothman**

Tiene más contenido teórico y contempla las relaciones multicausales. Fue desarrollado en el ámbito de la epidemiología y es el más adaptado a los métodos estadísticos multivariantes. Define como causa a todo acontecimiento, condición o característica que

juega un papel esencial en producir un efecto (35). Distingue entre causa componente, suficiente y necesaria. Sus características son:

- Ninguna de las causas componentes es superflua.
- No exige especificidad, pues un mismo efecto puede ser producido por distintas causas suficientes.
- Una causa componente puede formar parte de más de una causa suficiente para el mismo efecto. Si una causa componente forma parte de todas las causas suficientes de un efecto se le denomina causa necesaria.
- Una misma causa componente puede formar parte de distintas causas suficientes de distintos efectos.

Dos causas componentes de una causa suficiente se considera que tienen una interacción biológica, es decir, ninguna actúa por su cuenta. El grado de interacción puede depender de otras causas componentes (35).

### **1.1.2. Epidemiología del cáncer**

En la actualidad, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en todo el mundo. Según GLOBOCAN 2012, un estimado de 14,1 millones de nuevos casos de cáncer (6,1 millones en países desarrollados y 8 en países en vías de desarrollo) y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer ocurrió en 2012, en comparación con 12,7 millones y 7,6 millones, respectivamente, en el año 2008. Las proyecciones basadas en las estimaciones de GLOBOCAN 2012 prevén un incremento sustantivo a 19,3 millones de nuevos casos de cáncer por año en el 2025 y de 24 millones para el año 2035, debido al crecimiento y envejecimiento de la población mundial (7, 43). GLOBOCAN 2012 resalta dos situaciones importantes: un fuerte aumento en el cáncer de mama en todo el mundo y que el cáncer de cuello uterino, es una causa evitable de muerte en las mujeres en el África subsahariana (7).

#### **1.1.2.1. Incidencia**

Según GLOBOCAN 2012, un estimado de 14,1 millones de nuevos casos de cáncer, con 6,1 millones en países desarrollados y ocho en países en vías de desarrollo (7, 43). Los tipos de cáncer más comúnmente diagnosticados en todo el mundo fueron los de pulmón (1,8

millones de personas, 13,0% del total), mama (1,7 millones, 11,9%), colon y recto (1,4 millones, 9,7%) (7).

Las tres regiones con mayor número de casos fueron en el este de Asia (41144.986 casos), América del Norte (11786.369 casos) y el sur-centro de Asia (11514.027 casos) (7, 43).

En los países desarrollados, los tres principales tumores fueron los de próstata, pulmón y colorrectal en los hombres y en las mujeres fueron el de mama, pulmón y colorrectal. En los países en vías de desarrollo, las tres principales localizaciones tumorales fueron pulmón, hígado y estómago en los hombres, mientras que en las mujeres fueron el de mama, cuello uterino y pulmón. El cáncer de estómago y cuello uterino están asociados a infecciones crónicas (43).

#### **1.1.2.2. Prevalencia**

Las estimaciones de prevalencia para el año 2012 muestran que había 32,6 millones de personas (mayores de 15 años) con vida que habían tenido un diagnóstico de cáncer en los cinco años anteriores (7).

#### **1.1.2.3. Mortalidad**

Más de la mitad de todos los cánceres (56,8%) y las muertes por cáncer (64,9%) en el año 2012 se produjeron en los países de las regiones menos desarrolladas del mundo, y esos porcentajes se incrementarán aún más en 2025. 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer ocurrieron en 2012, en comparación con 12,7 millones y 7,6 millones, respectivamente, en el año 2008. Las causas más comunes de muerte por cáncer fueron el cáncer de pulmón (1,6 millones, el 19,4% del total), el hígado (0,8 millones, 9,1%) y estómago (0,7 millones, 8,8%) (7).

#### **1.1.2.4. Proyecciones**

Las proyecciones basadas en las estimaciones de GLOBOCAN 2012 prevén un incremento sustantivo a 19,3 millones de nuevos casos de cáncer por año en el 2025 y de 24 millones para el año 2035, debido al crecimiento y envejecimiento de la población mundial (7, 43).

#### **1.1.3. Cáncer de cuello uterino**

### **1.1.3.1. Epidemiología**

A nivel mundial, las estimaciones de GLOBOCAN 2012 indican que el cáncer de cuello uterino es el cuarto más común en las mujeres con 528,000 nuevos casos, 1,547 casos de prevalencia a cinco años y 260,000 muertes (3, 7).

### **1.1.3.2. Incidencia**

El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común en las mujeres y el séptimo en ambos sexos, con una estimación de 528,000 nuevos casos en el año 2012. Al igual que con el cáncer de hígado, una gran mayoría (alrededor del 85%) de la carga mundial se produce en las regiones menos desarrolladas, donde representa casi el 12% de todos los cánceres femeninos. Regiones de alto riesgo, con tasas ajustadas estandarizadas (TAE) estimadas de más de 30 por 100.000, incluyen el este de África con 42.7, Melanesia con 33.3, Sur 31.5 y Oriente 30.6 de África. Las tasas son más bajas en Australia / Nueva Zelanda con 5.5 y Asia Occidental con 4.4. Sigue siendo el cáncer más común en las mujeres en África Oriental y Oriente (7).

En las regiones menos desarrolladas ocupa el segundo lugar en las mujeres con 444,546 nuevos casos (15.7 de TAE), 230,158 muertes (8.3 de TAE) y prevalencia de los últimos cinco años de 11258,194 casos (14.2%) (7, 60). En las Américas ocupó el cuarto lugar con 83,195 casos nuevos (TAE 14.9), en Centroamérica ocupa el segundo lugar con 18,792 casos nuevos (TAE 23.5) y para Guatemala, GLOBOCAN 2012 estimó que hubieron 1,393 casos nuevos (TAE 22.3) (7).

En el año 2012, el INCAN atendió a 793 mujeres por primera vez (31.6%), correspondiendo al primer lugar (4). De acuerdo a las estimaciones del GLOBOCAN 2012, el INCAN atendió por primera vez al 56.9% de los casos (7).

### **1.1.3.3. Prevalencia**

A nivel mundial la prevalencia fue de 11547,161 casos (9%), en las regiones menos desarrolladas de 11258,194 casos (14.2%), en las Américas de 279,242 casos (6.8%), en Centroamérica con 63,379 (21.8%) y en Guatemala con 4,788 casos (26.2%), no existiendo otra fuente confiable de información (4, 7).

#### **1.1.3.4. Mortalidad**

Se estimaron 266,000 muertes en todo el mundo en 2012, representando el 7.5% de todas las muertes por cáncer femenino. Casi nueve de cada diez (87%) muertes ocurrieron en las regiones menos desarrolladas. La mortalidad varía 18 veces entre las diferentes regiones del mundo, con tasas que van desde menos de 2 por 100.000 en Asia Occidental, Europa Occidental y Australia / Nueva Zelanda a más de 20 por 100.000 en Melanesia con 20.6, Oriente con 22.2 y Este África con 27.6 (7).

En las regiones menos desarrolladas se estimaron 230,158 muertes (8.3 de TAE), en las Américas con 35,673 muertes (TAE de 5.9), en Centroamérica 6,937 muertes (TAE de 8.9), y para Guatemala se estimaron 672 muertes (TAE de 12.2) (7). En el INCAN durante al año 2011 se reportaron 21 muertes que representaron el segundo lugar con el 15.4% (5).

#### **1.1.3.5. Proyecciones**

Según GLOBOCAN 2012 a nivel mundial, la incidencia aumentará para el año 2025 el 24.9% (de 527,624 a 659,010 casos) y la mortalidad el 31.2% (de 265,672 a 348,496 muertes) (7).

En las Américas, la incidencia aumentará 23.4% (de 83,195 a 102,677 casos) y la mortalidad 31.8% (de 35,673 a 47,033 muertes) (7).

En Centroamérica aumentará el 40.4% la incidencia (de 18,792 a 26,382 casos) y la mortalidad 26.0% (de 6,937 a 10,701 muertes) (7).

En Guatemala, la incidencia se estima que aumentará el 49.6% (de 1,393 a 2,084 casos) y la mortalidad el 51.6% (de 672 a 1,049 muertes) (7).

El INCAN no dispone de ésta información (5).

#### **1.1.3.6. Factores de riesgo**

El principal factor de riesgo es la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Estudios epidemiológicos demuestran que el principal factor de riesgo del carcinoma preinvasivo o invasivo del cuello uterino es la infección por el VPH, sobrepasando, en gran medida, a otros factores de riesgo conocidos. Por lo tanto, la infección por VPH es un paso necesario para la presentación de prácticamente todas las lesiones precancerosas y cancerosas (3).

### **1.1.3.7. Otros factores de riesgo**

Otros factores de riesgo son multiparidad, número elevado de parejas sexuales, edad temprana en el momento de la primera relación sexual, posición socioeconómica baja, antecedentes de tabaquismo y uso de anticonceptivos a largo plazo (3, 50, 51).

### **1.1.3.8. Diagnóstico**

Se pueden utilizar los siguientes procedimientos para diagnosticar: antecedentes y examen físico, examen pélvico, citología con el frotis de Papanicolaou, prueba del VPH, legrado endocervical, colposcopia y biopsia (3, 9).

#### **1.1.3.8.1. Prueba del virus del papiloma humano**

El estudio citología con el frotis de Papanicolaou ha sido el pilar de la detección del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, las técnicas moleculares para la identificación del ADN del VPH son muy sensibles y específicas. Los exámenes actuales para su detección son: citología sola, así como la citología y prueba del VPH (3).

La prueba del VPH está indicada cuando la probabilidad de las pacientes se clasifiquen en grupos de riesgo bajo y riesgo alto ante una displasia de grado alto o una lesión mayor (3).

### **1.1.3.9. Sobrevida**

La supervivencia de una enfermedad en un grupo de personas es la probabilidad de estar vivo, muerto o bien la recurrencia, en un tiempo transcurrido desde que se realiza el diagnóstico (20). En epidemiología los análisis de supervivencia son de importancia, constituyéndose en una herramienta de ayuda diagnóstica que permite predecir en que instantes se producen determinados sucesos y los factores que influyen (21).

Las tasas de supervivencia del cáncer de cuello uterino son significativamente más bajas en los países en desarrollo. En un estudio multinacional realizado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer <<por sus siglas en inglés>> IARC, de la supervivencia a cinco años, las tasas de supervivencia para el cáncer de cuello uterino iban desde 28 a 64,9 por ciento en 10 poblaciones extraídas de cinco los países en desarrollo, entre ellos Cuba. Este análisis hace ver diferencias significativas reveladas entre el desarrollo y los países desarrollados en relación con el cáncer de cuello uterino. La disminución de la

supervivencia con aumento de la edad fue más marcada en los 10 registros revisados en cinco países en desarrollo (10).

#### **1.1.3.10. Factores pronósticos**

Los factores pronósticos condicionan la supervivencia de un paciente (44).

El pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobreviven al menos cinco años después del diagnóstico (15).

A nivel internacional, la supervivencia de las personas con CACU ha sido investigada y se ha documentado su relación, principalmente con factores pronósticos como la intensidad de la enfermedad (estadio), la morfología incluyendo el grado de diferenciación, la edad y el esquema de tratamiento (6, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). En el INCAN no existen estudios relacionados con los factores pronósticos y se desconoce esta información pues no aparece publicada y no realiza evaluaciones de supervivencia periódicamente (4, 5).

##### **1.1.3.10.1. Estadio**

En el momento del diagnóstico, este es el factor aislado más importante de predicción de la supervivencia en el cáncer invasor del cuello uterino (8).

La *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) diseñaron un sistema de estadificación del cáncer de cuello uterino. El sistema FIGO es el que se usa con mayor frecuencia (3).

##### **1.1.3.10.1.1. Definiciones del Estadio I**

Estadio I: el carcinoma se limita estrictamente al cuello uterino (no se deberá tener en cuenta la extensión al cuerpo).

Estadio IA: carcinoma invasivo que solo se puede diagnosticar mediante microscopía con invasión más profunda  $\leq 5$  mm y extensión más grande  $\geq 7$  mm.

Estadio IA1: medición de invasión estromal  $\leq 3,0$  mm de profundidad y extensión  $\leq 7,0$  mm.

Estadio IA2: medición de invasión estromal  $> 3,0$  mm y  $\leq 5,0$  mm con una extensión  $\leq 7,0$  mm.

Estadio IB: Lesiones clínicamente visibles limitadas al cuello uterino o cánceres preclínicos mayores que en estadio IA.

Estadio IB1: lesión clínicamente visible  $\leq 4,0$  cm en su mayor dimensión.

Estadio IB2: lesión clínicamente visible  $> 4,0$  cm en su mayor dimensión.

#### **1.1.3.10.1.2. Definiciones del Estadio II**

Estadio II: el carcinoma de cuello uterino invade más allá del útero, pero no la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina.

Estadio IIA: sin invasión del parametrio.

Estadio IIA1: lesión clínicamente visible  $\leq 4,0$  cm en su mayor dimensión.

Estadio IIA2: lesión clínicamente visible  $>4,0$  cm en su mayor dimensión.

Estadio IIB: con invasión obvia del parametrio.

#### **1.1.3.10.1.3. Definiciones del Estadio III**

Estadio III: el tumor se extiende a la pared pélvica, compromete el tercio inferior de la vagina, o causa hidronefrosis o disfunción renal.

Estadio IIIA: el tumor compromete el tercio inferior de la vagina sin extensión a la pared pélvica.

Estadio IIIB: extensión a la pared pélvica, o hidronefrosis o disfunción renal.

#### **1.1.3.10.1.4. Definiciones del Estadio IV**

Estadio IV: el carcinoma se diseminó más allá de la pelvis misma o comprometió (probado mediante biopsia) la mucosa de la vejiga o el recto. Un edema vesicular, como tal, no es suficiente para asignar un caso al estadio IV.

Estadio IVA: diseminación del crecimiento a órganos adyacentes.

Estadio IVB: diseminación a órganos distantes.

#### **1.1.3.10.2. Morfología**

Entre el 90 y 95% de los cánceres invasores del cuello uterino son tumores de células escamosas. En la mayor parte de los países en desarrollo, el adenocarcinoma constituye menos del 5% (8, 17, 60). Otros tipos histológicos incluyen el carcinoma adenoide quístico, tumor neuroendocrino y el carcinoma indiferenciado (60, 61).

Entre las morfologías raras se encuentra el rhabdomyosarcoma embrionario, principalmente entre niñas y mujeres jóvenes (62).

#### **1.1.3.10.3. Edad**

Los estudios realizados sobre pronóstico en mujeres con cáncer de cuello uterino indican que, sobre la edad, existen dos criterios: a mayor edad, dadas las características intrínsecas

de las pacientes, el pronóstico sería más letal, especialmente en las etapas más avanzadas; en pacientes jóvenes por otro lado, las formas de presentación de la enfermedad podrían ser más agresivas que en las primeras, comprometiendo su sobrevivencia (15, 17, 22, 70).

Aunque la incidencia y las tasas de mortalidad aumentan con la edad, la mayor carga absoluta es asumida por las mujeres en sus años medios. Al revisar los datos de mortalidad en los países de América Latina y el Caribe, indica que las mujeres 35-54 años de edad representan en varias ocasiones la mayor proporción de muertes al año (10).

El nivel socioeconómico, la raza, los niveles de hemoglobina, así como la edad, pierden su efecto al incluir los demás factores en modelos multivariados, por lo que su papel, como factores de pronóstico, no está plenamente establecido (6, 53).

#### **1.1.3.10.4. Tipo de VPH infectado**

El VPH es el agente causal de varios tipos de cánceres y entre ellos los del cuello uterino en mujeres (49).

Los otros cánceres ocasionados por el VPH son: ano, orofaringe (parte central de la garganta, incluyendo el paladar blando, la base de la lengua y las amígdalas), vagina, vulva y pene (52).

Estudios epidemiológicos demuestran que el principal factor de riesgo del carcinoma preinvasivo o invasivo del cuello uterino es la infección por el VPH, sobrepasando, en gran medida, a otros factores de riesgo conocidos. Por lo tanto, la infección por VPH es un paso necesario para la presentación de prácticamente todas las lesiones precancerosas y cancerosas (3, 28).

La infección transitoria por el VPH es frecuente, particularmente en las mujeres jóvenes (3, 46, 47, 48), mientras que el cáncer de cuello uterino es poco frecuente en ellas. La persistencia de una infección por VPH conduce a un riesgo mayor de lesiones precancerosas y cancerosas (3, 47, 48).

Hay múltiples subtipos de VPH que infectan a los seres humanos; pero diversas investigaciones indican que los subtipos 16 y 18 (casi 70% de todos los casos) son los que están más relacionados con la presentación de displasia de grado alto y cáncer, otorgando

un riesgo 11 a 16,9 veces más alto de que se presente rápidamente una NIC de grado alto (3, 9, 52).

Otros subtipos de VPH con alto riesgo son el 31, 33, 45, 51, 52, 58 y 59 (9, 10, 48).

#### **1.1.3.10.5. Metástasis a nódulos linfáticos**

La afectación de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis a distancia también es un factor pronóstico. La diseminación a distancia ocurre fundamentalmente por vía linfática y con mucha menor frecuencia por el torrente sanguíneo (64).

La probabilidad de supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino puede verse afectada también por las metástasis a nódulos linfáticos, principalmente si son tratados con histerectomía radical (25, 54, 55).

Una explicación del peor pronóstico asociado con cánceres de cuello uterino en estadio IB y con presencia de contenido del VPH 18, que fueron tratados con histerectomía radical y disección bilateral de los ganglios linfáticos de la pelvis parece estar relacionado con la más profunda invasión del estroma cervical y metástasis ganglionares (54).

#### **1.1.3.10.6. Esquema de tratamiento**

El tratamiento estándar recomendado es el siguiente (3, 9):

##### **1.1.3.10.6.1. Carcinoma de cuello uterino in situ (la FIGO no reconoce este estadio)**

Conización, histerectomía para pacientes en edad pos reproductiva y radioterapia interna para pacientes médicamente inoperables (3, 9).

##### **1.1.3.10.6.2. Cáncer de cuello uterino en estadio IA**

Conización, histerectomía total, histerectomía radical modificada con linfadenectomía, cervicectomía uterina radical y radioterapia intracavitaria (3).

##### **1.1.3.10.6.3. Cáncer de cuello uterino en estadios IB y IIA**

Radioterapia con quimioterapia simultánea, histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral con radioterapia pélvica total más quimioterapia o sin estas, cervicectomía uterina

radical, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia sola y radioterapia de intensidad modulada (RTIM) (3).

#### **1.1.3.10.6.4. Cáncer de cuello uterino en estadios IIB, III y IVA**

Radioterapia con quimioterapia simultánea, braquiterapia intersticial y quimioterapia neoadyuvante (3).

#### **1.1.3.10.6.5. Cáncer de cuello uterino en estadio IVB**

Radioterapia paliativa y quimioterapia paliativa (3).

#### **1.1.3.10.6.6. Cáncer de cuello uterino recidivante**

Radioterapia y quimioterapia, quimioterapia paliativa y exenteración pélvica (3).

#### **1.1.3.10.7. La tensión de oxígeno tumoral**

La probabilidad de supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino puede verse afectada también por la tensión de oxígeno tumoral, siendo favorable cuando se administra oxigenación dos semanas antes del tratamiento de radioterapia que cuando es administrada dos semanas después (25, 56).

#### **1.1.3.10.8. Presencia de invasión vascular**

La probabilidad de supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino puede verse afectada también la presencia de invasión vascular (25).

En un estudio realizado por Milosevic M. et al, encontraron que las recurrencias en pacientes con alta medición de la presión del fluido intersticial (PFI) en el tumor, son significativamente más propensas que aquellas con baja PFI después de la radioterapia y mueren de enfermedad progresiva, independientemente de los factores pronósticos clínicos y los resultados de las mediciones de oxígeno tumoral (25, 57).

#### **1.1.3.10.9. Angiogénesis**

La probabilidad de supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino puede verse afectada también por la angiogénesis. Los resultados de una investigación realizada por

Fernandes L. et al, demuestran que la expresión y las mutaciones de las proteínas en la fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN) están significativamente disminuidas en el carcinoma de células escamosas en estadio IB, así como asociadas con las características clínico-patológicas, la expresión p53, la proliferación celular y la angiogénesis. Por lo tanto, sugieren que PTEN juega un papel importante en la carcinogénesis en el cuello uterino (29). En otro estudio se especula que las alteraciones del gen Wwox también pueden contribuir a la tumorigénesis del cáncer cervicouterino (59).

#### **1.1.3.10.10. Presencia de enfermedad residual en la pieza operatoria**

Podría constituir un factor de valor pronóstico, pero la validación de este manejo requiere de ensayos clínicos con tamaños muestrales más adecuados (26).

Una investigación realizada por Catalina Alonso M. et al., sobre la Histerectomía extrafascial en cáncer de cuello uterino IB2 posterior a radio-quimioterapia muestra resultados de sobrevida similares a las reportadas en otros trabajos con el mismo tratamiento. La enfermedad residual en la pieza operatoria podría constituir un factor de valor pronóstico (26, 58).

#### **1.1.3.11. Análisis de Supervivencia**

Los factores pronósticos condicionan la supervivencia de un paciente. También se puede considerar como resultado la aparición de complicaciones o la curación en vez de la muerte. En esta segunda situación, lo que se suele estudiar es la “supervivencia libre de complicaciones”. Así pues, aunque se le siga denominando análisis de supervivencia, no siempre tiene que ser la muerte el acontecimiento de desenlace (44, 68). Sin embargo, en principio debe tratarse de acontecimientos, que como la muerte, marcan un punto de no retorno. Además, los procedimientos más habituales requieren además que el desenlace sólo pueda ocurrir una vez, así como la muerte. En todas estas situaciones, para valorar el pronóstico, suelen aplicarse técnicas estadísticas de análisis de supervivencia (44).

La supervivencia incorpora el concepto dinámico del tiempo y es considerada una variable compuesta de dos elementos: respuesta y tiempo. La respuesta o desenlace de interés no es una cantidad numérica, sino que toma la forma de “tiempo transcurrido hasta un suceso” (*time-to-event*), lo que supone utilizar como desenlace o respuesta (“variable dependiente”)

la combinación de ambas cosas (cualidad + variable numérica). La cualidad corresponde a si se ha producido o no el suceso y es una variable dicotómica (por ejemplo: muerte, recidiva, aparición de una complicación o un nuevo síntoma, entre otros). La variable numérica indica cuánto tiempo ha tardado en llegar a ese desenlace (44).

La supervivencia de una enfermedad es conceptualmente la probabilidad de estar vivo en un tiempo "t" transcurrido desde el diagnóstico, el inicio del tratamiento o la remisión completa para un grupo de pacientes (20).

Cuando el enfoque de la investigación es el tiempo de ocurrencia de un evento en específico, entonces usualmente nos referimos a tiempos de supervivencia y al tratamiento estadístico de estos tiempos, a esto se le conoce como análisis de supervivencia (20, 44).

Una característica muy propia de los tiempos de supervivencia es que hay presencia de información incompleta o individuos censurados (censored). Es decir, hay individuos a los que no se les conoce su tiempo real de supervivencia (20, 44).

En estudios clínicos, los tiempos de supervivencia a menudo se refieren al tiempo de muerte, al desarrollo de un síntoma particular, o a la recaída después de remisión completa de una enfermedad. Como fracaso se entiende la muerte, la recaída o la incidencia de una nueva enfermedad. En las investigaciones médicas, el evento de interés es usualmente algo no deseado, como por ejemplo, la muerte, por lo que el interés científico no se corresponde con el clínico (20).

En los análisis de supervivencia, cuando se llega al final del período de observación fijado por el investigador previamente, hay individuos a los cuales no les ha ocurrido el evento y no conocemos cuándo le ocurrirá. Por lo tanto, no se conoce el tiempo real de supervivencia para ellos, solo se conoce el tiempo de supervivencia hasta el final del estudio, llamándoles tiempos censurados. También se incluyen en estos tiempos censurados a los pacientes que abandonan el estudio antes de concluir el período de análisis por motivos ajenos a la investigación, por ejemplo, los cambios de domicilio, las muertes por otras causas como son los accidentes, entre otros. (20).

En relación a los tiempos censurados, en las investigaciones clínicas, los datos relevantes para un análisis de supervivencia son el estado del sujeto en la última observación, que

indica si el sujeto respondió o fue censurado cuando finalizó la observación y el intervalo de tiempo en que el sujeto fue seguido. Mientras que en los períodos de seguimiento, los análisis son casi siempre diferentes, ya que los pacientes se van incorporando al estudio durante todo el período de observación. Por consiguiente, los últimos en hacerlo serán observados durante un período de tiempo menor que los que entraron al principio. El tiempo de fracaso de cada individuo es medido a partir de su fecha de entrada al estudio (20).

Regularmente, el final del periodo de observación está claramente definido, mientras que el comienzo es menos evidente. Por lo tanto, la fecha de diagnóstico es una alternativa para revolverlo (20).

A un conjunto de tiempos de supervivencia (incluyendo los censurados) de una muestra de individuos, se puede estimar la proporción de la población que sobrevivirá un intervalo de tiempo en las mismas circunstancias. Entre los métodos que se usan para hacer esta estimación se encuentra el Kaplan-Meier. Este método también nos permite a través de diferentes pruebas estadísticas (Log Rank, Breslow, Tarone-Ware, etc.) la comparación de la supervivencia de dos o más grupos de individuos que difieren con respecto a ciertos factores (20).

#### **1.1.3.11.1. Método de Kaplan-Meier**

En este método, los intervalos se determinan por la ocurrencia del evento, es decir, la probabilidad de supervivencia es calculada cada vez que ocurre un evento (20).

La probabilidad condicional de supervivencia, es la probabilidad de ser un sobreviviente en el final del intervalo condicionado y se calcula a partir del número exacto de casos en riesgo al producirse el evento. Asume que la tasa instantánea es cero durante el intervalo entre dos eventos (20).

Es más preciso que las tablas de vida y no está restringido a pequeños grupos de sujetos, porque su procesamiento se puede hacer con la ayuda de software con diferentes paquetes estadísticos (20).

También puede ser usada para estimar la probabilidad de supervivencia por encima de un período de tiempo dado (20).

Proporciona un estimador de estar libre del evento en el tiempo  $t$  (20).

#### 1.1.3.11.2. Curva de supervivencia Kaplan-Meier

La probabilidad de sobrevivir en un período de tiempo puede ser calculada considerando pequeñas particiones de este tiempo (20). Por ejemplo, la probabilidad condicional de un paciente de sobrevivir dos días después de una cirugía es calculada como la probabilidad de supervivencia del primer día multiplicado por la probabilidad de supervivencia del segundo, dado que el paciente sobrevivió el primer día. Si escribimos  $p_{10}$  como la probabilidad condicional de supervivencia en el décimo día habiendo sobrevivido los nueve días anteriores, entonces la probabilidad de sobrevivir 10 días después de un proceder quirúrgico es:  $p_1 \cdot p_2 \cdot \dots \cdot p_9 \cdot p_{10}$ . Las observaciones censuradas en un tiempo dado afectan el número de pacientes en riesgo al comienzo del próximo mes. A la probabilidad la llamaremos a partir de ahora  $p$ . La probabilidad  $p$  es uno en el caso de no haber ocurrido ningún evento. Si  $p_k$  es la probabilidad de sobrevivir el  $k$ -ésimo día,  $r_k$  es el número de sujetos aún en riesgo (es decir, aún están en seguimiento) inmediatamente antes del  $k$ -ésimo día y  $f_k$  es el número de observaciones fracasadas en el día de  $k$ , entonces tenemos:  $p_k = p_{k-1} \cdot (r_k - f_k) / r_k$ . (20).

La mediana de supervivencia se puede obtener a partir de la curva de Kaplan-Meier, como el tiempo en el cual la curva cambia de una probabilidad de supervivencia mayor de 0,5 a una menor de 0,5. Estimar la mediana de supervivencia asegura que se hace un uso correcto de las observaciones censuradas en los cálculos, lo cual es muy importante. Si la estimación de la probabilidad de supervivencia siempre excede de 0,5, entonces no puede estimarse la mediana. Podemos establecer que la mediana excede el valor del tiempo de supervivencia de la observación mayor (20).

La curva de supervivencia es dibujada como una "función escalonada": la proporción de supervivencia permanece constante entre eventos. Es incorrecto juntar los puntos calculados por líneas inclinadas. Los tiempos censurados son algunas veces indicados por marcas sobre la curva de supervivencia, los cuales nos facilitan la búsqueda de los tiempos de supervivencia de los sujetos a quienes no les ha ocurrido el evento. La presencia de líneas horizontales largas en las figuras, indican que no hay cambios en la probabilidad de supervivencia estimada por un período y no siempre implica una evidencia de buenos logros. A veces esto pasa porque hay pocos individuos observándose (20).

#### **1.1.3.11.2. Análisis actuarial de Cutler-Ederer**

Es más utilizado para estudios de cohorte (24, 65). Los tiempos de supervivencia se agrupan en intervalos y la longitud de esos intervalos depende de la frecuencia con que ocurre el evento de interés. La principal desventaja de este método es que da estimaciones poco precisas cuando el número de sujetos es pequeño (24, 68). Mientras que en muestras grandes, tiene fundamental importancia porque influye poco sobre las estimaciones y además permite obtener una función de riesgo. Se asume que las pérdidas y retiradas se distribuyen homogéneamente en el intervalo, pero puede establecer un sesgo muy importante cuando los intervalos son muy grandes o hay muchos abandonos (24).

#### **1.1.3.11.3. Análisis multivariado.**

Es útil aplicar modelos multivariantes para intentar explicar un fenómeno, teniendo en consideración diversas variables simultáneamente o para realizar predicciones. Las aplicaciones de las técnicas de análisis multivariante significan que se tienen en cuenta simultáneamente muchas variables en el análisis de los datos. En otras palabras, permiten controlar de modo eficiente muchos factores de confusión al mismo tiempo cuando se trata de estudiar asociaciones potencialmente causales entre una determinada exposición y un efecto o desenlace (44, 45).

Se utilizan distintos modelos matemáticos para hacer más comparables a los grupos de individuos expuestos y no expuestos, evitando la distorsión que supondría que, por ejemplo, los expuestos fuesen de mayor edad o se encontrasen con mayor frecuencia sometidos a otros factores pronósticos distintos del que se está estudiando. De esta manera, se consigue que la comparación de interés quede depurada de otros factores y se pueda apreciar mejor cuál es su efecto verdaderamente independiente (44).

Hay muchos procedimientos y técnicas de ajuste multivariante, pero el más simple es el de regresión lineal. Otras técnicas son: regresión múltiple, regresión logística y regresión de cox (*proportional hazards model*) (44).

En el caso del estudio de la supervivencia del cáncer y los factores pronósticos, la técnica de regresión de cox, es la más utilizada (44).

## **1.2. Marco Teórico Referencial**

El pronóstico del cáncer se valora determinando la proporción de pacientes que sobrevive por lo menos cinco años después del diagnóstico (15).

Las investigaciones sobre supervivencia y factores pronósticos relacionados, están basados principalmente en: factores pronósticos al momento del diagnóstico (edad, estadio, morfología, tipo de VPH infectado, metástasis y esquema de tratamiento) y factores pronósticos después de haber recibido algún tipo de tratamiento inicial principalmente cirugía o radioterapia (angiogénesis, tensión de oxígeno tumoral, presencia de invasión tumoral y presencia de enfermedad residual en la pieza operatoria).

En un estudio realizado en el Municipio de Pasto, Colombia (durante el período de 1998 a 2002 y observadas hasta 31 de diciembre de 2007) se encontró una supervivencia del 45% en general. En el análisis multivariado se encontró relación significativa con las variables estadio clínico al momento del diagnóstico, procedencia y estado civil (15).

En el Hospital "San José" de la Ciudad de Santiago de Chile (Chile) entre agosto de 1999 y diciembre de 2002 se comparó la sobrevida por cáncer cervicouterino, encontrando los siguientes resultados: en estadio I la sobrevida a tres años fue de 83% (IC: 61,5 - 93,4) y a 5 años de 78% (IC: 55,5 - 90,5); en estadio II fue de 65% (IC: 42,4 - 80,8) y de 60% (IC: 38,3 - 77,4), respectivamente; en estadio III fue de 33% (IC: 21,6 - 45,5) y 29% (IC: 18,6 - 41,9), respectivamente; y en estadio IV la mortalidad a tres y cinco años fue de 100% produciéndose el deceso durante los tres primeros meses desde su diagnóstico. Se concluyó que la sobrevida se correlaciona directamente con el estadio clínico en el momento del diagnóstico (14).

En otro estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de Bogotá (Colombia) se describió la supervivencia global a cinco años de las pacientes con cáncer de cuello uterino durante el 2000, encontrando que la probabilidad acumulada de supervivencia global a cinco años fue de 58,8% y el tiempo medio de supervivencia fue de 4,53 años. La única variable que afectó significativamente la función de supervivencia en el análisis multivariado de Cox fue el estadio clínico al momento del diagnóstico. Otros factores de pronóstico menos importantes fueron el tipo histológico y el grado de diferenciación. La edad, el nivel socioeconómico, la raza y los niveles de hemoglobina pierden su efecto al incluir los demás factores en modelos multivariados, por lo que su papel como factores de pronóstico

no está plenamente establecido. Este estudio indica que los resultados de supervivencia global son similares a los reportados en la literatura y recomienda desarrollar estudios en cohortes más grandes para aumentar la potencia del estudio e identificar otros factores de pronóstico (6).

Se analizó la supervivencia y se describieron los factores pronósticos asociados de las mujeres con cáncer de cuello uterino tratadas en el Hospital de Santa Rita de Cássia / Asociación de Mujeres por la Educación y Control del Cáncer (HSRC / AFECC) en el Estado de Espírito Santo, Brasil, de los años 2000 a 2005. El porcentaje de muertes por cáncer de cuello uterino a los cinco años fue del 58,8% y que la supervivencia media tiempo en el período de estudio fue de 82,6 meses. A través del método de Kaplan-Meier se estimó que la supervivencia global a los cinco años fue del 57,4%. El estadio es el mayor factor pronóstico asociado, pues la supervivencia a cinco años fue de 85% para el estadio I, el 64,3% para el estadio II, 48,6% para el estadio III, y sólo el 14% de estadio IV (17).

Intaraphet S y colaboradores en Tailandia realizó un estudio entre enero de 1995 y octubre de 2011 con cáncer de cuello uterino diagnosticados y tratados en el Hospital de la Universidad de Chiang Mai, con respecto del impacto pronóstico de la histología en pacientes con carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas; encontrando los siguientes resultados: una supervivencia específica del cáncer de cinco años del 60,0%, 54,7% y 48,4% en los pacientes con carcinoma de células escamosas, adenocarcinomas y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas respectivamente (63).

Geetha K y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de la ciudad de Visakhapatnam, Andhra Pradesh (India), para determinar las tasas de supervivencia y evaluar factores pronósticos clínico-patológicos mediante análisis univariado y multivariado. La duración media del período de seguimiento fue de 29,5 meses desde la fecha de la cirugía o la radioterapia, con un periodo de seguimiento de 60 meses. La supervivencia global fue del 83,3% y la supervivencia libre de enfermedad fue del 76,8%. Al realizar el análisis de regresión de Cox (CRA), se encontró que sólo el estadio clínico ( $p < 0,001$ ) es el factor pronóstico independiente. En el análisis multivariado, los pacientes con adenocarcinoma cervical tuvieron un peor pronóstico que los pacientes con carcinoma de células escamosas después de la corrección de los factores de confusión como la edad, el

estadio y tipos histológicos. En el análisis univariante las pacientes en el grupo de edad de mayores de 50 años, etapa avanzada y el tratamiento con radioterapia fueron factores pronósticos independientes con un valor de p significativo ( $p < 0,05$ ) (67).

Nurama L. y colaboradores, en el Hospital Cipto Mangunkusumo de Indonesia, realizaron un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó a las pacientes tratadas durante los años 2005-2006 y con seguimiento durante cinco años, concluyendo que el tiempo de supervivencia media para los pacientes con cáncer de cuello uterino fue de 63 meses y que hubo mejoría en la tasa de supervivencia comparando a partir del estudio en 1997. En este estudio, los factores pronósticos independientes de supervivencia fueron la estadificación del tumor, la diferenciación del tumor, y la finalización de la terapia (69).

Im SS et al. describieron que el peor pronóstico asociado con cánceres de cuello uterino en estadio IB y con presencia de contenido del VPH 18, que fueron tratados con histerectomía radical y disección bilateral de los ganglios linfáticos de la pelvis, parece estar relacionado con la más profunda invasión del estroma cervical y metástasis ganglionares (54).

Wang CJ y colaboradores, encontró que la supervivencia después de la recidiva fue significativamente menor en los pacientes con metástasis de ganglios linfáticos de la pelvis en la cirugía primaria y el tipo histológico de adenocarcinoma adenoescamoso (55).

Así también, en el Hospital Universitario de Pekin de la Ciudad de Beijing entre julio y noviembre del año 2013, Liu Y. y colaboradores, realizó un estudio retrospectivo con 296 pacientes de carcinoma de células escamosas de cuello uterino en estadios IA–IIB sobre la metástasis de ganglios linfáticos (LNM), considerándolo como un factor pronóstico importante después del tratamiento de cirugía de histerectomía con linfadenectomía pélvica, concluyendo que LNM pélvica es un factor pronóstico importante para la recurrencia ( $P = 0,00$ ) de la enfermedad y la supervivencia. La sobrevida global en las pacientes con recurrencia fue de 67% (66).

Lyng H. et al. reportó que la probabilidad de supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino puede verse afectada también por la tensión de oxígeno tumoral, siendo favorable cuando se administra oxigenación dos semanas antes del tratamiento de radioterapia que cuando es administrada dos semanas después (56).

En un estudio realizado por Milosevic M. et al., encontraron que las recurrencias en pacientes con alta medición de la presión del fluido intersticial (PFI) en el tumor, son significativamente más propensas que aquellas con baja PFI después de la radioterapia y mueren de enfermedad progresiva, independientemente de los factores pronósticos clínicos y los resultados de las mediciones de oxígeno tumoral (25, 57).

Los resultados de una investigación realizada por Fernandes L. et al., demuestran que la expresión y las mutaciones de las proteínas en la fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN) están significativamente disminuidas en el carcinoma de células escamosas en estadio IB, así como asociadas con las características clínico-patológicas, la expresión p53, la proliferación celular y la angiogénesis. Por lo tanto, sugieren que PTEN juega un papel importante en la carcinogénesis en el cuello uterino (29). En otro estudio se especula que las alteraciones del gen Wwox también pueden contribuir a la tumorigénesis del cáncer cervicouterino (59).

La enfermedad residual en la pieza operatoria podría constituir un factor de valor pronóstico (26, 58). Una investigación realizada por Catalina Alonso M. et al., sobre la Histerectomía extrafascial en cáncer de cuello uterino IB2 posterior a radio-quimioterapia muestra resultados de sobrevida similares a las reportadas en otros trabajos con el mismo tratamiento (58).

### **1.3. Marco Conceptual**

#### **1.3.1. Característica**

Es la cualidad o circunstancia propia o peculiar de una persona y por la cual se define o se distingue de otras personas como la edad, ocupación, edad de primera relación sexual, número de parejas sexuales, número de embarazos, residencia, ocupación, estadio, morfología y esquema de tratamiento.

#### **1.3.2. Residencia**

Es el lugar de residencia según municipio.

#### **1.3.3. Ocupación**

Es el tipo de actividad principal realizada.

#### **1.3.4. Edad de la primera relación sexual**

Es la edad en años cumplidos al momento de la primera relación sexual.

#### **1.3.5. Número de parejas sexuales**

Es el número de parejas sexuales.

#### **1.3.6. Número de embarazos**

Se refiere al número de embarazos.

#### **1.3.7. Supervivencia**

Es la probabilidad de estar vivo en un tiempo "t" transcurrido desde el diagnóstico, el inicio del tratamiento o la remisión completa para un grupo de pacientes. **(20)**

#### **1.3.8. Análisis de supervivencia.**

Es el tratamiento estadístico que se le da a los tiempos de supervivencia cuando el objetivo de la investigación es el tiempo de ocurrencia de un evento específico.

#### **1.3.9. Fecha de diagnóstico**

Es la fecha del diagnóstico microscópico de confirmación de la neoplasia maligna.

#### **1.3.10. Fecha de última noticia**

Es la fecha correspondiente a la última información que se tiene del caso o la fecha de corte del estudio.

#### **1.3.11. Fecha de corte del estudio**

Es la fecha fijada por el investigador para el término del seguimiento de los pacientes **(20)**. Para la presente investigación será de cinco años, específicamente del año 2010 al año 2015.

#### **1.3.12. Estado vital**

Es la condición observada de las mujeres hasta la fecha de corte del estudio. Puede ser viva, fallecida o desconocida.

#### **1.3.13. Observación censurada**

Se refiere a: pérdida del seguimiento, muerte por otras causas, es excluido del estudio sin haber ocurrido el evento y no ocurrencia del evento en el período de observación (20).

#### **1.3.14. Tiempo de supervivencia**

Es el intervalo de tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la fecha de última noticia.

#### **1.3.15. Factor pronóstico**

Son los factores que condicionan la supervivencia de un paciente (44). El pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobreviven al menos cinco años después del diagnóstico (15).

#### **1.3.16. Estadio**

La *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) diseñaron un sistema de estadificación del cáncer de cuello uterino. El sistema FIGO es el que se usa con mayor frecuencia (3). Aunque este sistema no toma en cuenta el estadio "0", para fines de la presente investigación si se tomará en cuenta.

#### **1.3.17. Morfología**

Se refiere al tipo histológico de la neoplasia maligna. Para su agrupamiento se utilizan regularmente los códigos de la clasificación internacional de enfermedades para oncología, tercera revisión (CIE-O 3).

#### **1.3.18. Edad**

Es la diferencia de años entre la fecha de diagnóstico y la fecha de nacimiento.

#### **1.3.19. Esquema de tratamiento**

Es el tipo de tratamiento administrado que puede ser cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamiento combinado, tratamiento no iniciado y tratamiento rehusado.

## **CAPÍTULO II**

### **JUSTIFICACIÓN**

El cáncer (1) del cuello uterino (CACU) (2, 3, 8, 9, 10) es el cuarto tipo de cáncer más común que afecta a las mujeres en todo el mundo, con 528 000 nuevos casos cada año y más frecuente en los países con menores recursos como en la región de África. También es la cuarta causa más común de muerte por cáncer (266 000 muertes en 2012) en las mujeres de todo el mundo. Casi el 70% de la carga mundial cae en las zonas con menor nivel de desarrollo, y más de una quinta parte de todos los nuevos casos se diagnostican en la India.

Para el año 2025 se estima un incremento de 659 010 casos nuevos y 348 496 muertes. En las Américas ocupó también el cuarto lugar con 83195 casos nuevos y 35673 muertes (7).

Según estimaciones de “GLOBOCAN 2012” para Guatemala, el CACU ocupó el segundo lugar con 1393 casos nuevos (tasa ajustada de incidencia de 22.3 por 100 000 mujeres) y 672 muertes (tasa ajustada de 12.2 por 100 000 mujeres fallecidas) (7). En el Instituto Nacional de Cancerología de Guatemala (INCAN), en las mujeres ocupó el primer lugar con 793 casos nuevos (31.6%) en el año 2012 y 21 mujeres fallecidas (23.1%) en el año 2011 (4, 5).

La mejora en la supervivencia del cáncer es considerado un indicador válido de la calidad de la atención a los pacientes (22).

En epidemiología los análisis de supervivencia son de importancia, constituyéndose en una herramienta de ayuda diagnóstica que permite predecir en que instantes se producen determinados sucesos y los factores que se influyen (21). Para las personas con cáncer es fundamental determinar la supervivencia a largo plazo ya que sirve para la toma de decisiones de la efectividad de los tratamientos. Los dos métodos utilizados para realizar las curvas de supervivencia son el método del límite de producto de Kaplan-Meier y el análisis actuarial de Cutler-Ederer (24).

A nivel internacional, la supervivencia de las personas con CACU ha sido investigada y se ha documentado su relación, principalmente con factores pronósticos como el estadio, la morfología, la edad y el tratamiento. (6, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 23). Otros factores pronósticos

mencionados son el tipo de VPH infectado, la tensión de oxígeno tumoral, la presión del fluido intersticial tumoral, la profundidad de invasión tumoral, la presencia de invasión vascular, angiogénesis, metástasis a nódulos linfáticos y la presencia de enfermedad residual en la pieza operatoria (25, 26, 27, 28, 29).

En Guatemala aún no existen registros de cáncer de base poblacional y la información más confiable es la obtenida de registros hospitalarios como el del INCAN, siendo una herramienta importante para determinar la efectividad de los tratamientos, así como el pronóstico de los pacientes en el momento del diagnóstico (30).

En el INCAN no existían estudios relacionados con los factores pronósticos y se desconocía esta información, pues no aparecía publicada y no se han realizado evaluaciones de supervivencia periódicamente (4, 5).

Por lo anteriormente expuesto, es importante haber realizado un estudio sobre análisis de supervivencia, ya que los resultados del estudio fueron de utilidad para obtener evidencia sobre los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de los casos de pacientes con CACU del INCAN de Guatemala.

El estudio analizó todos los casos de CACU diagnosticados inicialmente en el INCAN durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015, para lo cual se revisaron los expedientes clínicos respectivos con el propósito de determinar los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de las pacientes y con ello, se contribuyó a generar evidencia a nivel nacional e internacional comparable con otras investigaciones similares.

## **CAPÍTULO III**

### **OBJETIVOS**

#### **3.1. General**

Determinar los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de las pacientes con CACU diagnosticadas en el INCAN durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015.

#### **3.2. Específicos**

- 3.2.1.** Identificar las características sociodemográficas, clínicas y del esquema de tratamiento de las pacientes con CACU según edad, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales, número de embarazos, residencia, ocupación, estadio, morfología y esquema de tratamiento.
  
- 3.2.2.** Establecer la supervivencia de las pacientes con CACU según el estado vital, causa de fallecimiento, tiempo de supervivencia, supervivencia según estadio, morfología, edad y esquema del tratamiento.
  
- 3.2.3.** Puntualizar los factores pronósticos del estadio, morfología, edad y del esquema de tratamiento relacionados con la supervivencia de las pacientes con CACU.

## CAPÍTULO IV

### HIPÓTESIS

#### 4.1. Supervivencia de las pacientes con cáncer de CACU

**H<sub>0</sub>** La supervivencia es igual en los distintos grupos de edades.

**H<sub>1</sub>** La supervivencia es diferente entre los distintos grupos de edades.

**H<sub>0</sub>** La supervivencia es igual en la edad en años de la primera relación sexual.

**H<sub>1</sub>** La supervivencia es diferente en la edad en años de la primera relación sexual.

**H<sub>0</sub>** La supervivencia es igual en el número de parejas sexuales.

**H<sub>1</sub>** La supervivencia es diferente en el número de parejas sexuales.

**H<sub>0</sub>** La supervivencia es igual en el número de embarazos.

**H<sub>1</sub>** La supervivencia es diferente en el número de embarazos.

**H<sub>0</sub>** La supervivencia es igual en los distintos lugares de residencia.

**H<sub>1</sub>** La supervivencia es diferente en los distintos lugares de residencia.

**H<sub>0</sub>** La supervivencia es igual en las distintas ocupaciones.

**H<sub>1</sub>** La supervivencia es diferente en las distintas ocupaciones.

**H<sub>0</sub>** La supervivencia es igual en los cinco estadios TNM.

**H<sub>1</sub>** La supervivencia es diferente en los cinco estadios TNM.

**H<sub>0</sub>** La supervivencia es igual en las distintas morfologías.

**H<sub>1</sub>** La supervivencia es diferente en las distintas morfologías.

**H<sub>0</sub>** La supervivencia es igual en los distintos esquemas de tratamiento.

**H<sub>1</sub>** La supervivencia es diferente en los distintos esquemas de tratamiento.

#### **4.2. Factores pronósticos de las pacientes con cáncer de CACU**

**H<sub>0</sub>** El estadio TNM no constituye un factor pronóstico de muerte.

**H<sub>1</sub>** El estadio TNM si constituye un factor pronóstico de muerte.

**H<sub>0</sub>** La morfología no constituye un factor pronóstico de muerte.

**H<sub>1</sub>** La morfología si constituye un factor pronóstico de muerte.

**H<sub>0</sub>** La edad al momento del diagnóstico no constituye un factor pronóstico de muerte.

**H<sub>1</sub>** La edad al momento del diagnóstico si constituye un factor pronóstico de muerte.

**H<sub>0</sub>** El esquema de tratamiento no constituye un factor pronóstico de muerte.

**H<sub>1</sub>** El esquema de tratamiento si constituye un factor pronóstico de muerte.

## **CAPÍTULO V**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **5.1. Tipo de estudio**

Cuantitativo analítico, análisis de supervivencia de mujeres con CACU.

#### **5.2. Población**

Todas las mujeres con cáncer del cuello uterino diagnosticadas en el INCAN durante el año 2010, de todas las edades, todos los tipos histológicos, todos los estadios y todos los tipos de tratamientos iniciales; relacionadas con la supervivencia de los años 2010 al 2015.

#### **5.3. Selección y tamaño de la muestra**

Debido a que se realizó un análisis de supervivencia y factores pronósticos relacionados en la presente investigación, se incluyó a toda la población de 339 casos con cáncer del cuello uterino con diagnóstico microscópico en el INCAN durante el año 2010.

#### **5.4. Unidad de análisis**

Una mujer con cáncer del cuello uterino diagnosticada en el INCAN durante el año 2010, de cualquier edad, cualquier tipo histológico, cualquier estadio, cualquier esquema de tratamiento, cualquier estado vital y cualquier tiempo de supervivencia de los años 2010 al 2015.

#### **5.5. Criterios de inclusión**

Paciente con cáncer del cuello uterino diagnosticada en el INCAN durante el año 2010, de cualquier edad, cualquier tipo histológico, cualquier estadio, cualquier esquema de tratamiento y cualquier estado vital; relacionada con la supervivencia de los años 2010 al 2015.

#### **5.6. Criterios de exclusión**

Paciente con cáncer del cuello uterino diagnosticada en el INCAN durante el año 2010 sin confirmación microscópica, de cualquier edad, cualquier estadio y cualquier esquema de tratamiento.

#### **5.6. Variables del estudio**

- Edad
- Edad de la primera relación sexual
- Número de parejas sexuales
- Número de embarazos
- Residencia
- Ocupación
- Estado vital
- Causa de fallecimiento
- Tiempo de supervivencia (fecha de última noticia menos fecha de diagnóstico)
- Estadio
- Morfología
- Esquema de tratamiento

### 5.7. Operacionalización de variables

**Cuadro 1. Operacionalización de variables**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE DEFINICIÓN
Características Sociodemográficas, clínicas y del esquema de tratamiento				
• Edad	Diferencia de años entre la fecha de diagnóstico y la fecha de nacimiento	Número de años	Cuantitativa	Continua
• Edad de la primera relación sexual	Edad en años cumplidos al momento de la primera relación sexual	Número de años	Cuantitativa	Discreta
• Número de parejas	Número de	Número	Cuantitativa	Discreta

sexuales	parejas sexuales			
• Número de embarazos	Número de embarazos	Número	Cuantitativa	Discreta
• Residencia	Lugar de residencia según municipio	Códigos de municipios de Guatemala utilizados por el MSPAS, Ministerio de Educación e Instituto Geográfico Nacional	Cualitativa	Nominal
• Ocupación	Tipo de actividad principal realizada	Códigos de la Organización Internacional del Trabajo (OIT)	Cualitativa	Nominal
• Estadio	Sistema diseñado por la <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> (FIGO) y el <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC)	Estadio 0 Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV No clasificable No estadificado	Cualitativa	Ordinal
• Morfología	Códigos de morfología de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, tercera revisión	Carcinoma escamoso Adenocarcinoma Adenoescamoso Otros grupos	Cualitativa	Nominal

	(CIE-O 3)	morfológicos		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esquema de tratamiento</li> </ul>	Tipo de tratamiento administrado	Cirugía Radioterapia Quimioterapia Otro tipo de tratamiento Ningún tratamiento indicado Rehusó tratamiento Tratamiento no iniciado	Cualitativa	Nominal
Supervivencia				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado Vital</li> </ul>	Es la condición observada de las mujeres hasta la fecha de corte del estudio	Viva Fallecida Desconocida	Cualitativa	Nominal
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causa de fallecimiento</li> </ul>	Es la causa principal del fallecimiento	Cáncer Otra causa Desconocida	Cualitativa	Nominal
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de supervivencia</li> </ul>	Es el intervalo de tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la fecha de última noticia	Número de días y Número de años	Cuantitativa	Continua

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia según estadio, morfología, edad y esquema de tratamiento</li> </ul>	Método de Kaplan-Meier	Prueba de Chi Cuadrado con valor de P	Cuantitativa	Continua
Factores pronósticos				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cox de riesgos proporcionales para estadio</li> </ul>	Modelo de Cox de Riesgos proporcionales	Valor de Hazard ratio y valor de P	Cualitativa	Continua
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cox de riesgos proporcionales para morfología</li> </ul>	Modelo de Cox de Riesgos proporcionales	Valor de Hazard ratio y valor de P	Cualitativa	Continua
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cox de riesgos proporcionales para edad</li> </ul>	Modelo de Cox de Riesgos proporcionales	Valor de Hazard ratio y valor de P	Cualitativa	Continua
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cox de riesgos proporcionales para esquema de tratamiento</li> </ul>	Modelo de Cox de Riesgos proporcionales	Valor de Hazard ratio y valor de P	Cualitativa	Continua

## 5.8. Recolección de datos

### 5.8.1. Técnicas de recolección de datos

El estudio consideró las siguientes técnicas:

#### 5.8.1.1. Técnica de revisión de historias clínicas

Esta técnica consistió en la revisión física de las historias clínicas de los casos, para la identificación, revisión, recolección y actualización de las variables de interés cuando no estuvieron actualizadas en las bases de datos del Registro de cáncer.

### **5.8.1.2. Revisión de informes escritos del Registro Nacional de las Personas (RENAP)**

Se realizó solicitud al RENAP de la información del estado vital y fecha de fallecimiento de los casos en que no estuvo actualizada la información en las bases de datos proporcionadas por el Registro de cáncer ni en las historias clínicas del INCAN.

### **5.8.2. Instrumentos de recolección de datos**

Se utilizó una matriz de datos, en la cual se anotaron todos los datos relacionados con los variables de estudio, éste incluyó información relacionada con la identificación del caso, residencia, ocupación, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales, número de embarazos, estadio, morfología, edad y esquema de tratamiento.

### **5.8.3. Procedimientos para la recolección de información**

Las etapas consideradas para la recolección de los datos fueron:

#### **5.8.3.1. Autorización para realización del estudio**

Se solicitó la autorización del Comité de Docencia del INCAN para realizar la investigación.

#### **5.8.3.2. Autorización para utilizar las bases de datos del Registro de cáncer**

Se solicitó la autorización de la Dirección Médica del INCAN para el acceso y utilización de las bases de datos del Registro de Cáncer del INCAN para obtención de información de variables disponibles en bases de datos digital (identificación del caso, residencia, ocupación, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales, número de embarazos, estadio, morfología, edad y esquema de tratamiento).

#### **5.8.3.3. Autorización para revisión física de historias clínicas**

Se solicitó la autorización de la Dirección Médica del INCAN para revisión de las historias clínicas y así obtener las variables con información actualizada de las variables de la fecha de última noticia, el estado vital y causa de fallecimiento, cuando no estuvo disponible ni actualizada en la base de datos.

#### **5.8.3.4. Validación del instrumento físico de recolección de datos**

El instrumento de recolección de datos se validó en el transcurso de la revisión de las historias clínicas para corregir errores en su redacción y facilidad de obtención de la información para verificar y comprobar satisfactoriamente la recolección de datos.

#### **5.8.3.5. Revisión de historias clínicas**

Se revisaron las historias clínicas de los casos con las variables a recolectar con el instrumento de recolección de datos (Anexo 1).

#### **5.8.3.6. Solicitud de registro de muertes por CACU en el INCAN**

Se solicitó a las autoridades del INCAN y el Registro de cáncer los casos de cáncer con la siguiente información: identificación del caso, residencia, ocupación, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales, número de embarazos, estadio, morfología, edad y esquema de tratamiento, fecha de última noticia, el estado vital y causa de fallecimiento.

#### **5.8.3.7. Solicitud al RENAP de los casos de muerte de mujeres por CACU con registros incompletos en el INCAN**

Se solicitó al RENAP sobre la fecha de última noticia, el estado vital y causa de fallecimiento de los casos en donde no hubo información en las bases de datos del Registro ni en las historias clínicas del INCAN. El Registro de cáncer proporcionó un listado con los nombres, apellidos y documento de identificación para hacer la solicitud a RENAP.

### **5.9. Análisis de datos**

Los pasos que se consideraron para el análisis de los datos del estudio fueron:

Paso 1. Previo a su procesamiento, se ordenó la calidad del llenado de todos los instrumentos de recolección.

Paso 2. Se procesaron los datos utilizando el software Excel 2010, elaborando tablas con las variables de estudio.

Paso 3. Para el análisis de los datos se utilizó el software Epi-info 7 y se realizaron estos tipos de análisis:

Paso 4. Análisis descriptivo de los datos.

Paso 5. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Paso 6. Análisis de regresión de Cox.

#### **5.10. Procedimientos para garantizar los aspectos éticos**

Para la presente investigación que es retrospectiva, donde no presentó ningún riesgo físico ni psicológico para las pacientes, no fue necesario el consentimiento informado, pues se utilizaron historiales médicos vinculados de tipo nominal con el número de historia clínica cuando se revisaron los casos directamente de las historias clínicas en el INCAN; mientras que el número de DPI, nombres y apellidos fueron utilizados en la información proporcionada por RENAP para determinar su estado vital.

Así, los aspectos éticos a considerar fueron la garantía del manejo confidencial de la información obtenida para fines del estudio.

#### **5.11. Conflicto de intereses**

El investigador declara no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

## CAPÍTULO VI RESULTADOS

Se presentan los resultados del estudio sobre Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de cuello uterino -CACU- en el Instituto Nacional de Cancerología - INCAN- de Guatemala durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015.

La presentación de los resultados se organiza de acuerdo a las variables estudiadas. En la primera parte se presentan los datos sobre las características sociodemográficas, clínicas y del esquema de tratamiento. En la segunda parte sobre resultados de Análisis de Supervivencia; y en la tercera parte los resultados de análisis sobre Factores Pronósticos.

### 6.1. Características sociodemográficas, clínicas y del esquema de tratamiento

Se presentan los resultados de las características sociodemográficas de los casos de CACU:

**Cuadro 2. Características Sociodemográficas**

Características	Número		Proporción	Media	Desviación Estándar	Mediana	Moda	Rango	Mín.	Máx.
	Válidos	Perdidos								
<b>Edad</b>	<b>326</b>	<b>0</b>	<b>100.0%</b>	<b>51.8</b>	<b>13.4</b>	<b>51.5</b>	<b>59</b>	<b>63</b>	<b>25</b>	<b>88</b>
25 a 29	14		4.3%							
30 a 34	26		8.0%							
35 a 39	22		6.7%							
40 a 44	35		10.7%							
45 a 49	50		15.3%							
50 a 54	39		12.0%							
55 a 59	53		16.3%							
60 a 64	32		9.8%							
65 a 69	20		6.1%							
70 a 74	20		6.1%							
75 y +	15		4.6%							

<b>Edad en años de la primera relación sexual</b>	<b>270</b>	<b>56</b>	<b>82.8%</b>	<b>17.4</b>	<b>3.1</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>23</b>	<b>7</b>	<b>30</b>
7 a 11	1		0.3%							
12 a 16	111		34.0%							
17 a 21	132		40.5%							
22 y más	26		8.0%							

<b>Número de parejas sexuales</b>	<b>257</b>	<b>69</b>	<b>78.8%</b>	<b>1.5</b>	<b>0.7</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
1	156		47.9%							
2	82		25.2%							
3 o más	19		5.8%							

<b>Número de embarazos</b>	<b>321</b>	<b>5</b>	<b>98.5%</b>	<b>6.3</b>	<b>3.4</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>16</b>
0	1		0.3%							
1 a 4	110		33.7%							
5 a 8	134		41.1%							
9 a 12	63		19.3%							
13 y más	13		4.0%							

<b>Residencia</b>	<b>326</b>	<b>0</b>	<b>100.0%</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Depto. de Guatemala	115		35.3%							
Escuintla	29		8.9%							
San Marcos	21		6.4%							
Chimaltenango	18		5.5%							
Santa Rosa	17		5.2%							
Resto de Departamentos	126		38.7%							

<b>Ocupación</b>	<b>326</b>	<b>0</b>	<b>100.0%</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Amas de casa	313		96.0%							
Vendedoras	6		1.8%							
Comerciantes	4		1.2%							
Otras ocupaciones	3		1.0%							

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

En la **edad**, el 54.3% (177 casos de cáncer de cuello uterino) están comprendidas entre las edades de 40 a 59 años, 26.7% (87 casos) son de 60 o más años y el 19.0% (62 casos) menores de 40 años.

En el 17,2% de los casos de CACU se ignora la **edad de la primera relación sexual**. De las restantes 271 pacientes (82.8%), el 40.5% de las mujeres tuvo su primera relación sexual

entre los 17 y 21 años, seguido del 34.0% que la tuvo entre los 12 y 17 años. Hay un caso que tuvo su primera relación sexual a los siete años producto de violación sexual.

En el **número de parejas sexuales**, la mayoría (47.9%) de los casos de CACU refirió haber tenido solo una pareja sexual, y una menor proporción (5.8%) indicó haber tenido tres o más parejas sexuales.

El 41.1% (134 mujeres) tuvieron de cinco a ocho **embarazos**. El promedio de embarazos es de 6.2 con desviación estándar de 3.4 y la mediana de seis embarazos.

Los lugares de **residencia** más frecuentes de los casos de CACU son el Departamento de Guatemala (35.3%) y Escuintla (8.9%). Mientras que el menos frecuente es el departamento de Baja Verapaz (0.3%).

En la **ocupación**, 313 mujeres (96%) son amas de casa y no tienen empleo formal. El resto son vendedoras, comerciantes, empleada de oficina, maestra y cocinera.

Se presentan los resultados de las características clínicas de los casos de CACU:

**Cuadro 3. Características Clínicas**

Características	Número		Proporción
	Válidos	Perdidos	
<b>Estadio</b>	<b>326</b>	<b>0</b>	<b>100.0%</b>
0	47		14.4%
I	5		1.5%
II	102		31.3%
III	129		39.6%
IV	33		10.1%
No Clasificable	2		0.6%
No Clasificado	8		2.5%
<b>Morfología</b>	<b>326</b>	<b>0</b>	<b>100.0%</b>
Carcinomas Escamosos	253		77.6%
Adenocarcinomas	30		9.2%
Adenoescamosos	28		8.6%
Otros grupos morfológicos	15		4.6%

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

Los **estadios** más frecuentes de los casos con CACU, fueron el estadio II con el 31.3% (102 casos de CACU) y estadio III con el 39.6% (129 casos de CACU) que sumados representan el 70.9% (231 casos de cáncer de cuello uterino). Sólo en el 3.1% (10 casos) no está estadificado (2.5%) o no fue posible estadificarlo (0.6%).

El carcinoma escamoso es la **morfología** predominante en el 77.6% (254 casos de cáncer de cuello uterino), seguido del adenocarcinoma con el 9.2% (30 casos) y el adenoescamoso con el 8.6% (28 casos).

Se presentan los resultados de las características del esquema de tratamiento de los casos de CACU:

**Cuadro 4. Características del esquema de tratamiento**

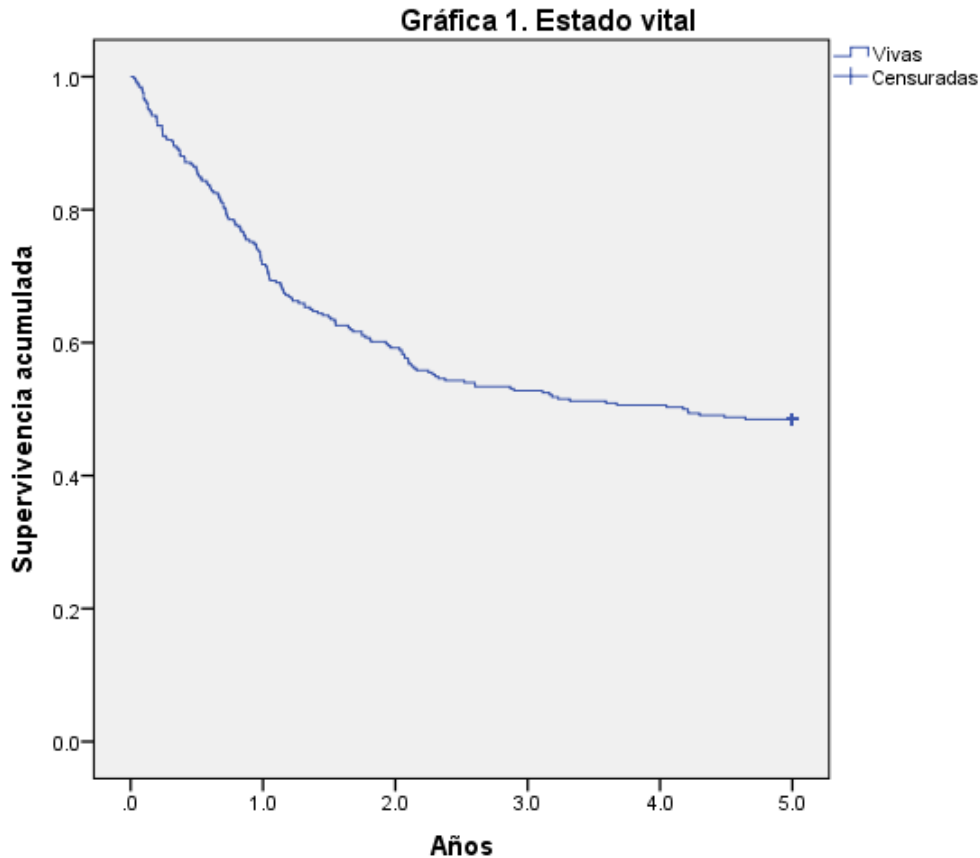
Características	Número		Proporción
	Válidos	Perdidos	
<b>Esquema de tratamiento</b>	<b>326</b>	<b>0</b>	<b>100.0%</b>
Cirugía	42		12.9%
Radioterapia	81		24.8%
Quimioterapia	1		0.3%
Cirugía + Radioterapia	2		0.6%
Radioterapia + Quimioterapia	54		16.6%
Otros tratamientos combinados	2		0.6%
Ningún tratamiento indicado	3		0.9%
Tratamiento no iniciado	6		1.8%
Rehusó tratamiento	135		41.4%

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos

En el esquema del tratamiento, el 41.4% (135 de los casos de cáncer de cuello uterino) rehusaron tratamiento. De los casos que recibieron tratamiento, la mayor proporción fue del 24.8% (81 casos) que recibió solo rRadioterapia, mientras que el 0.3% (1 caso) recibió solo quimioterapia, siendo la de menor proporción.

## 6.2. Análisis de Supervivencia

Se presentan los resultados del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de los casos de CACU:



**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

En la curva de supervivencia, se aprecia que el estado vital a los cinco años, 168 casos (51.5%) de cáncer de CACU habían fallecido y 158 permanecían vivas (48.5%).

De los 168 casos de cáncer de cuello uterino fallecidas, 151 (89.9%) la causa del fallecimiento fue debida al cáncer y 17 (10.1%) por otras causas.

El promedio de días de supervivencia de los casos de CACU fallecidas es de 443.2 días (1.2 años) con desviación estándar de 383.9 días (1.1 años).

**Cuadro 5. Supervivencia según estadio, morfología, edad y esquema de tratamiento**

Variable	Total de mujeres	Fallecidas	Casos Censurados	Proporción acumulada de supervivencia a cinco años	Promedio	Intervalos de Confianza 95%		Mediana	Log Rank	
						Mín.	Máx.		Chi Cuadrado	Valor de P
<b>Estado Vital</b>	<b>326</b>	<b>168</b>	<b>158</b>	<b>48.5%</b>	<b>3.0</b>	<b>2.8</b>	<b>3.3</b>	<b>4.2</b>		
<b>Estadio</b>									<b>56.4</b>	<b>0.000</b>
0	47	2	45	95.7%	-	-	-	-		-
I	5	0	5	100.0%	-	-	-	-		-
II	102	59	43	42.2%	-	-	-	2.9		-
III	129	85	44	34.1%	-	-	-	1.5		-
IV	33	20	13	39.4%	-	-	-	1.2		-
No Clasificable	2	0	2	100.0%	-	-	-	-		-
No Clasificado	8	2	6	75.0%	-	-	-	-		-
<b>Morfología</b>									<b>10.6</b>	<b>0.014</b>
Carcinomas Escamosos	253	119	134	53.0%	3.2	3.0	3.5	-		
Adenocarcinomas	26	20	6	23.1%	2.3	1.6	3.0	1.4		
Adenoescamosos	28	17	11	39.3%	2.4	1.7	3.2	1.2		
Otros grupos morfológicos	19	12	7	36.8%	2.5	1.6	3.4	1.4		
<b>Edad en grupos</b>									<b>18.8</b>	<b>0.042</b>
25 a 29	14	2	12	85.7%	4.3	3.5	5.2	-		
30 a 34	26	9	17	65.4%	3.5	2.7	4.3	-		
35 a 39	22	8	14	63.6%	3.9	3.2	4.6	-		
40 a 44	35	15	20	57.1%	3.3	2.7	4.0	-		
45 a 49	50	30	20	40.0%	2.6	2.0	3.1	1.5		
50 a 54	39	25	14	35.9%	2.7	2.1	3.3	2.9		
55 a 59	53	31	22	41.5%	2.8	2.3	3.3	2.1		
60 a 64	32	17	15	46.9%	3.1	2.5	3.8	2.4		
65 a 69	20	9	11	55.0%	3.3	2.4	4.2	-		
70 a 74	20	13	7	35.0%	2.4	1.5	3.3	1.0		
75 y +	15	9	6	40.0%	3.0	2.0	4.0	3.1		
<b>Esquema de tratamiento</b>									<b>54.1</b>	<b>0.000</b>
Cirugía	42	1	41	97.6%	-	-	-			
Radioterapia	81	52	29	35.8%	-	-	-	2.1		

Quimioterapia	1	1	0	0.0%	-	-	-	1.1	
Cirugía + Radioterapia	2	1	1	50.0%	-	-	-	2.4	
Radioterapia + Quimioterapia	54	26	28	51.9%	-	-	-	-	
Otros tratamientos combinados	2	0	2	100.0%	-	-	-	-	
Ningún tratamiento indicado	3	1	2	66.7%	-	-	-	-	
Tratamiento no iniciado	6	5	1	16.7%	-	-	-	0.2	
Rehusó tratamiento	135	81	54	40.0%	-	-	-	1.9	

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

El estadio I y los no clasificable tienen las proporciones más altas de supervivencia (100.0%), mientras que los estadios con menos supervivencia son el estadio III (34.1%) y estadio IV (39.4%).

Los casos de cáncer con CACU que tienen morfología de carcinomas escamosos tienen la mayor proporción de supervivencia con el 53.0% y los que tienen menor proporción son los casos de otros grupos morfológicos en el 36.8%.

A mayor edad, la proporción de supervivencia disminuye, pues el grupo de edad de 25 a 29 años tienen la mayor proporción de supervivencia con el 85.7% y el grupo de 70 a 74 años con la menor proporción de 35.0%. El otro grupo de edad con menor proporción de supervivencia es el 50 a 54 con el 35.9%.

Los esquemas de tratamiento con mayor proporción de supervivencia son otros tratamientos combinados (100%) y sólo cirugía (97.6%), mientras que los casos con menor supervivencia son quimioterapia (0.0%) y radioterapia (35.8%). Así también los que no iniciaron tratamiento tienen menor proporción de supervivencia (16.7%).

### 6.3. Análisis sobre Factores pronósticos

Se presentan los resultados del análisis de los factores pronósticos según Análisis de Regresión de Cox:

**Cuadro 6. Riesgos proporcionales para estadio**

Categoría	Hazard Ratio	95%	C.I.	Coeficiente	S. E.	Z-Statistic	Valor de P
Estadio I/Estadio 0	0	0	>1.0E12	-12.6954	618.261	-0.0205	0.9836
Estadio II/Estadio 0	<u>14.7247</u>	<u>3.5254</u>	<u>61.5015</u>	2.6895	0.7294	3.6875	<u>0.0002</u>
Estadio III/Estadio 0	<u>21.5013</u>	<u>5.1897</u>	<u>89.0822</u>	3.0681	0.7252	4.2305	<u>0</u>
Estadio IV/Estadio 0	<u>22.0724</u>	<u>5.0611</u>	<u>96.2631</u>	3.0943	0.7514	4.118	<u>0</u>
No Clasificable/Estadio 0	0	0	>1.0E12	-12.7629	1006.71	-0.0127	0.9899
No Clasificado/Estadio 0	4.0822	0.5579	29.871	1.4066	1.0155	1.3852	0.166

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

Los casos con mayor estadio tuvieron las probabilidades más altas de fallecer respecto a los casos con menor estadio. Los casos con el estadio IV tiene 22 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos que tienen estadio 0 (HR = 22.0724 e I.C. de 5.0611 y 96.2631), así como los casos con estadio III tienen 21.5 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos con estadio 0 (HR = 21.5013 e I.C. de 5.1897 y 89.0822). Por último, los casos con estadio II tienen 14.7 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos con estadio 0 (HR = 14.7247 e I.C. de 3.5254 y 61.5015).

**Cuadro 7. Riesgos proporcionales para morfología**

Categoría	Hazard Ratio	95%	C.I.	Coeficiente	S. E.	Z-Statistic	Valor de P
Adenocarcinoma / Carcinoma Escamoso	<u>1.9054</u>	<u>1.1853</u>	<u>3.0631</u>	0.6447	0.2422	2.6618	<u>0.0078</u>
Adenoescamoso / Carcinoma Escamoso	1.5883	0.9547	2.6422	0.4626	0.2597	1.7815	0.0748
Otros Grupos / Carcinoma Escamoso	1.5746	0.8692	2.8524	0.454	0.3031	1.4976	0.1342

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos

En la morfología no hubieron diferencias importantes, pero los casos con adenocarcinoma tienen 1.9 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos con carcinoma escamoso (HR = 1.9054 e I.C. de 1.1853 y 3.0631).

**Cuadro 8. Riesgos proporcionales para edad en grupos de cinco años**

Categoría	Hazard Ratio	95%	C.I.	Coeficiente	S. E.	Z-Statistic	Valor de P
30 a 34 / 25 a 29	2.8284	0.6111	13.0907	1.0397	0.7817	1.33	0.1835
35 a 39 / 25 a 29	2.5852	0.549	12.1743	0.9498	0.7906	1.2014	0.2296
40 a 44 / 25 a 29	3.5405	0.8095	15.4837	1.2643	0.7528	1.6793	0.0931
45 a 49 / 25 a 29	<u>5.9595</u>	<u>1.4235</u>	<u>24.9486</u>	1.785	0.7305	2.4434	<u>0.0146</u>
50 a 54 / 25 a 29	<u>5.9565</u>	<u>1.4104</u>	<u>25.1563</u>	1.7845	0.735	2.4278	<u>0.0152</u>
55 a 59 / 25 a 29	<u>5.3021</u>	<u>1.2685</u>	<u>22.1617</u>	1.6681	0.7297	2.2859	<u>0.0223</u>
60 a 64 / 25 a 29	<u>4.3478</u>	<u>1.0042</u>	<u>18.8244</u>	1.4697	0.7477	1.9656	<u>0.0494</u>
65 a 69 / 25 a 29	3.7352	0.807	17.2883	1.3178	0.7818	1.6857	0.0919
70 a 74 / 25 a 29	<u>6.7909</u>	<u>1.5317</u>	<u>30.1083</u>	1.9156	0.7598	2.5211	<u>0.0117</u>
75 y + / 25 a 29	<u>5.2654</u>	<u>1.1375</u>	<u>24.3734</u>	1.6612	0.7818	2.1247	<u>0.0336</u>

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

En los casos de mayor edad estuvieron las probabilidades más altas de fallecer respecto a los de menor edad, pues los casos en el grupo de edad de 70 a 74 años tienen 6.7 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos de los grupos de edad de 25 a 29 años (HR = 6.7909 e I.C. de 1.5317 y 30.1083), seguido del grupo de edad de 45 a 49 años que tienen 5.95 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos de los grupos de edad de 25 a 29 años (HR = 5.9595 e I.C. de 1.4235 y 24.9486).

**Cuadro 9. Riesgos proporcionales para para el esquema de tratamiento**

Categoría	Hazard Ratio	95%	C.I.	Coeficiente	S. E.	Z-Statistic	Valor de P
Radioterapia / Cirugía	39.999	5.5269	289.48	3.6889	1.0098	3.6529	0.0003
Quimioterapia / Cirugía	82.9245	5.1643	1331.54	4.4179	1.4164	3.1191	0.0018
Cirugía + Radioterapia / Cirugía	22.8472	1.4287	365.352	3.1288	1.4143	2.2122	0.027
Radioterapia + Quimioterapia / Cirugía	25.9654	3.5227	191.389	3.2568	1.0192	3.1955	0.0014
Otros Tratamientos Combinados / Cirugía	0	0	>1.0E12	-11.8791	1053.19	-0.0113	0.991
Ningún Tratamiento Indicado / Cirugía	20.8284	1.3028	332.995	3.0363	1.4142	2.147	0.0318
Tratamiento No Iniciado / Cirugía	129.8768	15.136	1114.43	4.8666	1.0967	4.4374	0
Rehusó Tratamiento / Cirugía	40.4922	5.6334	291.054	3.7011	1.0063	3.6778	0.0002

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

Los casos que no habían iniciado el tratamiento tuvieron 129.87 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos tratados sólo con cirugía (HR = 129.8768 e I.C. de 15.136 y 1114.43), seguido de los casos tratados sólo con quimioterapia que tuvieron 82.9 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos tratados sólo con cirugía (HR = 82.9245 e I.C. de 5.1643 y 1331.54).

**Cuadro 10. Riesgos proporcionales para estadio, morfología, edad en grupos de cinco años y esquema de tratamiento**

Categoría	Hazard Ratio	95%	C.I.	Coeficiente	S. E.	Z-Statistic	Valor de P
<u>Estadio</u>							
Estadio II / Estadio 0	<u>5.6814</u>	<u>1.0713</u>	<u>30.1311</u>	1.7372	0.8512	2.0408	<u>0.0413</u>
Estadio III / Estadio 0	<u>7.8677</u>	<u>1.4802</u>	<u>41.8206</u>	2.0628	0.8524	2.42	<u>0.0155</u>
Estadio IV / Estadio 0	<u>8.8031</u>	<u>1.5812</u>	<u>49.0106</u>	2.1751	0.876	2.483	<u>0.013</u>
<u>Morfología</u>	-	-	-	-	-	-	-
<u>Edad en grupos de cinco años</u>	-	-	-	-	-	-	-
<u>Esquema de Tratamiento</u>							
Tratamiento No Iniciado / Cirugía	<u>42.3742</u>	<u>3.5035</u>	<u>512.514</u>	3.7465	1.2719	2.9457	<u>0.0032</u>

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

El factor pronóstico más importante que aumentó la probabilidad de fallecer fue el estadio respecto a los otros factores pronósticos, principalmente los casos con el estadio IV que tuvieron 8.8 veces más probabilidad de fallecer (HR = 8.8031 e I.C. de 1.5812 y 49.0106) seguido de los casos con el estadio III que tuvieron 7.86 veces más probabilidad de fallecer (HR = 7.8677 e I.C. de 1.4802 y 41.8206) y los casos con el estadio II que tuvieron 5.68 veces más probabilidad de fallecer (HR = 5.6814 e I.C. de 1.0713 y 30.1311). Los casos con tratamiento no iniciado tuvieron 42.3 veces más probabilidad de fallecer (HR = 42.3742 e I.C. de 3.5035 y 512.514) respecto al resto de factores pronósticos, pero no se puede afirmar que sea un factor importante porque los esquemas de tratamiento no fueron significativos.

## **CAPÍTULO VII**

### **DISCUSIÓN Y ANÁLISIS**

Se presenta el análisis y discusión de resultados del estudio, Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Cancerología -INCAN- de Guatemala durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015.

El modelo utilizado para el análisis de los datos del estudio es el Modelo de Rothman, que tiene más contenido teórico, contempla las relaciones multicausales y es el más adaptado a los métodos estadísticos multivariantes. Define como causa a todo acontecimiento, condición o característica que juega un papel esencial en producir un efecto (35). Distingue entre causa componente, suficiente y necesaria. Sus características son: a) Ninguna de las causas componentes es superflua, b) No exige especificidad, pues un mismo efecto puede ser producido por distintas causas suficientes, c) Una causa componente puede formar parte de más de una causa suficiente para el mismo efecto. Si una causa componente forma parte de todas las causas suficientes de un efecto se le denomina causa necesaria y d) Una misma causa componente puede formar parte de distintas causas suficientes de distintos efectos.

Los resultados del estudio se presentan de acuerdo a las variables estudiadas: 1) Determinar las Características sociodemográficas, clínicas y del esquema de tratamiento de las pacientes con CACU según edad, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales, número de embarazos, residencia, ocupación, estadio, morfología y esquema de tratamiento. 2) Supervivencia de las pacientes con CACU según el estado vital, causa de fallecimiento, tiempo de supervivencia, supervivencia según estadio, morfología, edad y esquema del tratamiento, y 3) Determinar los factores pronósticos del estadio, morfología, edad y del esquema de tratamiento relacionados con la supervivencia de las pacientes con CACU.

#### **7.1. Características sociodemográficas, clínicas y del esquema de tratamiento**

Para fines del estudio, las características demográficas, clínicas y del esquema de tratamiento se define como la cualidad o circunstancia que es propia o peculiar de una persona y por la cual se define o se distingue de otras personas como la edad, ocupación, edad de primera relación sexual, número de parejas sexuales, número de embarazos, residencia, ocupación, estadio, morfología y esquema de tratamiento.

La edad promedio en el presente estudio fue de 51.8 años, menor que el estudio de Sepúlveda P. (52 años) **(14)** y de Mascarello K. **(17)**.

De 271 casos que reportaron la edad de la primera relación sexual, el 34.0% de los casos la tuvo entre los 12 y 17 años. La Sociedad Americana del Cáncer reporta que las mujeres que tuvieron su primera relación sexual antes de los 17 años están casi dos veces más propensas de adquirir CACU en su vida adulta que las mujeres que la tuvieron a los 25 años **(72)**. En los estudios revisados no reportan esta variable.

La mayoría (47.9%) refirió haber tenido solo una pareja sexual. El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos lo reporta como un factor de riesgo **(3)**, pero para la presente investigación sólo el 5.8% refirió tener tres o más parejas sexuales. En los estudios revisados no reportan esta variable.

El 41.1% (134 casos) tuvieron de cinco a ocho embarazos con promedio de 6.2. La multiparidad está reportada como factor de riesgo **(3, 50, 51)**. Estos resultados concuerdan con lo reportado internacionalmente, pues en las mujeres que han tenido tres o más embarazos a término, tienen mayor riesgo.

Los lugares de residencia más frecuentes son el Departamento de Guatemala (35.3%) y Escuintla (8.9%). Concuerda con la transición epidemiológica, de que las enfermedades crónicas como el cáncer se están presentando más en áreas urbanas que en áreas rurales.

313 casos (96.0%) son amas de casa y no tienen empleo formal, por lo cual, dependen económicamente del aporte económico de su pareja, dedicándose principalmente al cuidado de los hijos. En los estudios revisados no reportan esta variable.

En relación a las características clínicas para el presente estudio, fueron los estadios III (39.6%), II (31.3%), I (14.4%) y IV (10.1%). Las proporciones predominantes del estadio en el estudio de Pardo C. y Cendales R. **(6)** fueron estadio I (22%) así como los estadios I y II (34.6%) y los del estudio Sepúlveda P. et al. **(14)** predominan los estadios III (53.7%), I (22.2%), II (21.3%) y estadio IV (2.7%); no coincidiendo con los presentados en el presente estudio. Mientras que en el estudio de Mascarello K. et al. **(17)**

predominaron los estadios III (44%) y II (31.4%), siendo parecidos a los del presente estudio. En general, los estadios II y III son los predominantes.

El carcinoma escamoso fue la morfología predominante en el presente estudio con 77.6%, como también en los estudios de Pardo C. y Cendales R. con 91.2% (6), Sepúlveda P. et al con 89.2% (14) y Mascarello K. et al. con 87% (17).

En el esquema del tratamiento, el 41.4% (135 de los casos de cáncer de cuello uterino) rehusaron tratamiento. De los casos que recibieron tratamiento, la mayor proporción fue del 24.8% (81 casos) que recibió solo radioterapia, mientras que el 0.3% (un caso) recibió solo quimioterapia siendo la de menor proporción. C. Pardo y R. Cendales reportaron una mayor proporción de casos tratado sólo con radioterapia (53.2%) seguido de sólo cirugía (23%). Las combinaciones más frecuentes fueron la cirugía con radioterapia (8.1%) y radioterapia con quimioterapia (13%) (6). Geetha K. y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de la ciudad de Visakhapatnam, Andhra Pradesh (India), para determinar las tasas de supervivencia y evaluar factores pronósticos clínico-patológicos mediante análisis univariado y multivariado. En este estudio los tratamientos incluidos fueron solo radioterapia (91.1%) y combinación de radioterapia con quimioterapia (8.9%) (67). Nurama L. y colaboradores, en el Hospital Cipto Mangunkusumo de Indonesia, realizaron un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó a las pacientes tratadas durante los años 2005-2006 y con seguimiento durante cinco años, donde el tratamiento fue clasificado como completo (51%) e incompleto (49%) (69). Las proporciones de los tratamientos administrados en los diferentes estudios son diferentes a las encontradas en el presente estudio, explicado por la época en que fueron realizados, así como también los esquemas de tratamiento propuestos.

## **7.2. Análisis de Supervivencia**

Respecto al estado vital, Sepúlveda P. y colaboradores reportaron supervivencia global a los 5 años, del 46.3% (14). Pardo C. y Cendales R., así como Mascarello K., reportaron el 58.8% (6,17). Yépez M., Cerón E., Hidalgo A. y Cerón C. reportaron el 45.8% (15). Para el presente estudio la supervivencia fue del 48.5%, estando incluido en lo reportado por dichos estudios. Las diferencias de los porcentajes son explicadas por diferencias

geográficas, así como también por los años en que fueron realizados los estudios y las distintas medidas de control de la enfermedad que se han hecho en esas regiones. En Guatemala no se conocen estudios de este tipo.

De los 168 casos de cáncer de cuello uterino fallecidas, 151 (89.9%) la causa del fallecimiento fue debida al cáncer y 17 (10.1%) por otras causas. Pardo C. y Cendales R. reportaron que la causa del fallecimiento fue debida al cáncer en el 94.7% y el resto (5.3%) por otras causas (6). Estos resultados difieren porque las causas de mortalidad para las dos regiones y los años son diferentes.

Pardo C. y Cendales R. reportaron un tiempo medio de supervivencia de 1.50 años con desviación estándar de 1.29 años de las personas fallecidas (6), siendo muy parecido para el presente estudio, pues el promedio de días de supervivencia de los casos de CACU fallecidas es de 1.2 años (443.2 días) con desviación estándar de 1.1 años (383.9 días). Hay que tomar en cuenta que el estudio de Pardo C. y Cendales R. fue realizado para pacientes diagnosticadas el año 2000, mientras que para el INCAN, fue realizado 10 años después, deduciendo que las medidas de control de la enfermedad en ambas regiones, en las distintas épocas era similar.

En relación a la supervivencia según estadio de los casos de CACU, se encontró que los estadios con menos supervivencia son el estadio III (34.1%) y estadio IV (39.4%). Sepúlveda P y colaboradores, en el Hospital “San José” de la Ciudad de Santiago de Chile (Chile) entre agosto de 1999 y diciembre de 2002 comparó la sobrevida por CACU, encontrando que la sobrevida a 3 y 5 años para el estadio III fue de 33% (IC: 21,6 - 45,5) y 29% (IC: 18,6 - 41,9), valor cercano al encontrado en esta investigación; y en estadio IV la sobrevida a 3 y 5 años fue de 0.0%, siendo diferente a lo encontrado en esta investigación. Se concluyó que la sobrevida se correlaciona directamente con el estadio clínico en el momento del diagnóstico (14). Mascarello K analizó la supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino tratadas en el Hospital de Santa Rita de Cássia / Asociación de Mujeres por la Educación y Control del Cáncer (HSRC / AFECC) en el Estado de Espírito Santo, Brasil, de los años 2000 a 2005. El estadio III tiene 48,6% de supervivencia y el estadio IV 14% (17). Estos resultados son diferentes a los encontrados en esta investigación y en Sepúlveda P y pueden ser

explicadas por diferencias en áreas geográficas, así como por ser Guatemala un país en vías de desarrollo, las proporciones de supervivencia son menores.

En la supervivencia según morfología, los casos que tienen morfología de carcinomas escamosos tienen la mayor proporción de supervivencia con el 53.0%. Intaraphet S y colaboradores en Tailandia realizó un estudio desde enero de 1995 y octubre de 2011 con cáncer de cuello uterino diagnosticados y tratados en el Hospital de la Universidad de Chiang Mai respecto del impacto pronóstico de la histología en pacientes con carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas; encontrando los siguientes resultados: una supervivencia específica del cáncer de cinco años del 60,0%, 54,7% y 48,4% en los pacientes con carcinoma de células escamosas, adenocarcinomas y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas respectivamente **(63)**. Esta proporción de supervivencia de los casos con carcinoma escamoso difiere 7% a lo encontrado en esta investigación y de los adenocarcinomas en 31.6%, pues la proporción es 23.1%. Estas diferencias pueden ser explicadas por distintos factores en áreas geográficas, así como Guatemala es un país en vías de desarrollo, las proporciones de supervivencia son menores.

En la supervivencia según edad, a mayor edad, la proporción de supervivencia disminuye, pues el grupo de edad de 25 a 29 años tienen la mayor proporción con el 85.7% y el grupo de 70 a 74 años con la menor proporción de 35.0%. Mascarello K analizó la supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino tratadas en el Hospital de Santa Rita de Cássia / Asociación de Mujeres por la Educación y Control del Cáncer (HSRC / AF ECC) en el Estado de Espírito Santo, Brasil, de los años 2000 a 2005; describiendo que la proporción de supervivencia disminuye después de los 50 años a 80.3% y se mejora antes de esa edad a 85.1% (17). Estos datos concuerdan con lo encontrado en esta investigación donde a mayor edad, las proporciones de supervivencia son menores. Los estudios realizados sobre pronóstico en mujeres con cáncer de cuello uterino indican que, sobre la edad, existen dos criterios: a mayor edad, dadas las características intrínsecas de las pacientes, el pronóstico sería más letal, especialmente en las etapas más avanzadas; en pacientes jóvenes por otro lado, las formas de presentación de la enfermedad podrían ser más agresivas que en las primeras, comprometiendo su sobrevivencia (15, 17, 22, 70).

Por último, en lo que respecta a la supervivencia, según el esquema de tratamiento para el presente estudio, los casos con mayor proporción de supervivencia son los de otros tratamientos combinados (100%) y sólo cirugía (97.6%), mientras que los casos con menor supervivencia son quimioterapia (0.0%) y radioterapia (35.8%). Geetha K. y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de la ciudad de Visakhapatnam, Andhra Pradesh (India), para determinar las tasas de supervivencia y evaluar factores pronósticos clínico-patológicos mediante análisis univariado y multivariado. La duración media del período de seguimiento fue de 29,5 meses desde la fecha de la cirugía o la radioterapia, con un periodo de seguimiento de 60 meses (67). La proporción de supervivencia sólo con tratamiento de radioterapia fue de 63%, con una diferencia de 27.2% de lo encontrado en esta investigación que es 35.8%. La combinación de radioterapia y quimioterapia tiene 50% de supervivencia, que es similar a la proporción encontrada en esta investigación que es de 51.9%. Estas diferencias pueden ser explicadas que Guatemala es un país en vías de desarrollo, por lo cual las proporciones de supervivencia son menores.

### **7.3. Análisis sobre Factores pronósticos**

En el presente estudio, los casos con mayor estadio tuvieron las probabilidades más altas de fallecer respecto a los casos con menor estadio. Los casos con el estadio IV tiene 22 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos que tienen estadio 0 (HR = 22.0724 e I.C. de 5.0611 y 96.2631), así como los casos con estadio III tienen 21.5 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos con estadio 0 (HR = 21.5013 e I.C. de 5.1897 y 89.0822). Para finalizar, los casos con estadio II tienen 14.7 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos con estadio 0 (HR = 14.7247 e I.C. de 3.5254 y 61.5015). Pardo C. y Cendales R., realizaron un estudio supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de Bogotá (Colombia) durante el año 2000, que reportó para el estadio II 3.49 de HR (I.C. de 0.27 y 43.83), para el estadio III 7.25 de HR (I.C. de 0.58 y 90.21) y para el estadio IV 27.86 (I.C. de 2.04 y 380.46) (6). Este estudio tuvo valores distintos a los encontrados en esta investigación, siendo la explicación que Colombia es un país más desarrollado que Guatemala. Sepúlveda P. y colaboradores, en el Hospital “San José” de la Ciudad de Santiago de Chile (Chile) entre agosto de 1999 y diciembre de 2002 comparó la sobrevivencia por CACU, reportó para el estadio II 2,1

de HR (I.C. de 0.7 y 6.3), para el estadio III 5.6 de HR (I.C. de 2.2 y 14.2) y para el estadio IV 124.4 de HR (I.C. de 19.2 y 807.5) **(14)**. Estos resultados también fueron diferentes a los encontrados en esta investigación, pero la explicación es porque Chile es un país desarrollado y Guatemala está en vías de desarrollo. Mascarello K analizó la supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino tratadas en el Hospital de Santa Rita de Cássia / Asociación de Mujeres por la Educación y Control del Cáncer (HSRC / AFECC) en el Estado de Espírito Santo, Brasil, de los años 2000 a 2005; reportó para el estadio II HR de 2.56 (I.C. de 1.74 y 3.77), para el estadio III HR de 4.35 (I.C. de 3.01 y 6.26) y para el estadio IV HR de 14.38 (I.C. de 9.10 y 22.71) **(17)**. También estos valores son distintos a lo encontrado en esta investigación, siendo explicado porque Brasil, Colombia y Chile son países desarrollados mientras que Guatemala es un país en vías de desarrollo.

En la morfología no hubieron diferencias importantes, pero los casos con adenocarcinoma tienen 1.9 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos con carcinoma escamoso (HR = 1.9054 e I.C. de 1.1853 y 3.0631). Intaraphet S. y colaboradores en Tailandia realizó un estudio entre enero de 1995 y octubre de 2011 con cáncer de cuello uterino diagnosticados y tratados en el Hospital de la Universidad de Chiang Mai respecto al impacto pronóstico de la histología en pacientes con carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas; encontrando los siguientes resultados: los adenocarcinomas tuvieron 1.3 veces más probabilidad de fallecer respecto de los carcinomas escamosos el (HR = 1.3 e I.C. de 1.1 y 1.5) **(63)**, siendo diferente a lo encontrado en esta investigación. Pardo C. y Cendales R., realizaron un estudio supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de Bogotá (Colombia) durante el año 2000, donde reportaron que los adenocarcinomas tuvieron 0.46 veces más probabilidad de fallecer respecto a los carcinomas escamosos (HR = 0.46 e IC de 0.18 – 1.19) **(6)**, no siendo significativo.

En los casos de mayor edad estuvieron las probabilidades más altas de fallecer respecto a los de menor edad, pues los casos en el grupo de edad de 70 a 74 años tienen 6.7 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos de los grupos de edad de 25 a 29 años (HR = 6.7909 e I.C. de 1.5317 y 30.1083), seguido del grupo de edad de 45 a 49 años que tienen 5.95 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos de los

grupos de edad de 25 a 29 años (HR = 5.9595 e I.C. de 1.4235 y 24.9486). Geetha K. y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de la ciudad de Visakhapatnam, Andhra Pradesh (India), para determinar las tasas de supervivencia y evaluar factores pronósticos clínico-patológicos mediante un análisis univariado y multivariado, reportando que las mujeres de 50 años y más tuvieron 1.6 veces más probabilidad de fallecer respecto a las mujeres menores de 50 años (HR = 1.6 e I.C. de 0.384 – 0.928 y valor de P de 0.022) siendo significativo **(67)**. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en esta investigación pues a mayor edad, el HR aumenta también.

Los casos que no habían iniciado el tratamiento tuvieron 129.87 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos tratados sólo con cirugía (HR = 129.8768 e I.C. de 15.136 y 1114.43), seguido de los casos tratados sólo con quimioterapia que tuvieron 82.9 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos tratados sólo con cirugía (HR = 82.9245 e I.C. de 5.1643 y 1331.54). Nurama L. y colaboradores, en el Hospital Cipto Mangunkusumo de Indonesia, realizaron un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó a las pacientes tratadas durante los años 2005-2006 y con seguimiento durante cinco años, concluyeron que las pacientes que no completaron el tratamiento tuvieron 2.22 veces más probabilidad de fallecer respecto a las pacientes que si completaron el tratamiento (HR = 2.22 e I.C. de 1.478 y 3.343) **(69)**. No se encontraron estudios que detallen los HR como factor pronóstico, porque influyen otros factores pronósticos.

Al realizar el análisis conjunto de todos los factores pronósticos, el factor pronóstico más importante que aumentó la probabilidad de fallecer fue el estadio respecto a los otros factores pronósticos, principalmente los casos con el estadio IV que tuvieron 8.8 veces más probabilidad de fallecer (HR = 8.8031 e I.C. de 1.5812 y 49.0106) seguido de los casos con el estadio III que tuvieron 7.86 veces más probabilidad de fallecer (HR = 7.8677 e I.C. de 1.4802 y 41.8206) y los casos con el estadio II que tuvieron 5.68 veces más probabilidad de fallecer (HR = 5.6814 e I.C. de 1.0713 y 30.1311).

Los casos con tratamiento no iniciado tuvieron 42.3 veces más probabilidad de fallecer (HR = 42.3742 e I.C. de 3.5035 y 512.514) respecto al resto de factores pronósticos, pero no se puede afirmar que sea un factor importante porque los esquemas de tratamiento no fueron significativos. Pardo C. y Cendales R., realizaron un estudio

supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de Bogotá (Colombia) durante el año 2000, reportando que la única variable que afectó significativamente la función de supervivencia en el análisis multivariado de Cox fue el estadio clínico al momento del diagnóstico (6).

Sepúlveda P. y colaboradores, en el Hospital “San José” de la Ciudad de Santiago de Chile (Chile), entre agosto de 1999 y diciembre de 2002 comparó la sobrevida por CACU y concluyeron que la sobrevida se correlaciona directamente con el estadio clínico en el momento del diagnóstico, independiente de la edad de la paciente (14). Yépez M. y colaboradores, en un estudio realizado en el Municipio de Pasto, Colombia (durante el período de 1998 a 2002 y observadas hasta el 31 de diciembre de 2007) se encontró en el análisis multivariado una relación significativa con las variables estadio clínico al momento del diagnóstico, procedencia y estado civil (15).

Mascarello K. analizó la supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino tratadas en el Hospital de Santa Rita de Cássia / Asociación de Mujeres por la Educación y Control del Cáncer (HSRC / AFECC) en el Estado de Espírito Santo, Brasil, de los años 2000 a 2005, concluyendo que el estadio es el mayor factor pronóstico asociado (17).

Por consiguiente, en diversas investigaciones (6, 12, 14, 15, 17, 18, 69), el factor pronóstico más importante que afecta la supervivencia es el estadio, pues a mayor estadio, mayor riesgo de fallecer, como se concluye con esta investigación.

### **7.3.6. Limitaciones del estudio**

El Registro de cáncer no tiene acceso directo a las bases de datos de RENAP para consultar en cualquier momento el estado vital de los casos de cáncer registrados.

## CONCLUSIONES

El análisis de los resultados del estudio sobre Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de cuello uterino -CCU- en el Instituto Nacional de Cancerología - INCAN- de Guatemala durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015, permite concluir lo siguiente:

### 1. Características sociodemográficas, clínicas y del esquema de tratamiento

El 54% de la población estudiada, se encontraba comprendidas entre las edades de 40 a 59 años y el 27% eran mayores de 60 años y más. La mayoría de los casos (40%) refirió tener su primera relación sexual entre los 17 y 21 años y menos de la mitad (48%) refirió haber tenido solo una pareja sexual. La mayoría de los casos de CACU procedían del Departamento de Guatemala (35.3%) y Escuintla (8.9%) y en su mayoría (96%) refirieron su ocupación como amas de casa y no tener empleo formal. Los estadios más frecuentes fueron el estadio II (31%) y el estadio III (40%), que representaron el 71% de los casos. El carcinoma escamoso (78%) fue la morfología predominante. Por último, en el esquema del tratamiento, sólo la radioterapia (25%) fue el tratamiento principal y el 41% rehusaron tratamiento.

### 2. Análisis de supervivencia

A los cinco años el 52% de los casos con CACU habían fallecido y el cáncer fue la principal causa de fallecimiento (90%). El promedio de días de supervivencia fue de 443 días (poco más de un año). Los estadios con menor supervivencia son el estadio III (34%) y el estadio IV (39%). Los casos de cáncer con CACU que tienen morfología de carcinomas escamosos tienen la mayor proporción de supervivencia con el 53%. A mayor edad, la proporción de supervivencia disminuye, pues el grupo de edad de 25 a 29 años tiene la mayor proporción de supervivencia (86%) y el grupo de 70 a 74 años la menor proporción (35%). Los esquemas de tratamiento con mayor supervivencia son sólo cirugía (98%) y otros tratamientos combinados (100%).

### 3. Análisis de factores pronósticos

En el factor pronóstico del estadio, los casos con mayor estadio tuvieron las probabilidades más altas de fallecer respecto a los casos con menor estadio, pues los casos con estadios III y IV tiene 22 veces más probabilidad de fallecer respecto a los

casos que tienen estadio 0. Con relación a la morfología, los casos con adenocarcinoma tienen 2 veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos con carcinoma escamoso. A mayor edad estuvieron las probabilidades más altas de fallecer respecto a los de menor edad, pues los casos en el grupo de edad de 70 a 74 años tienen siete veces más probabilidad de fallecer respecto a los casos de los grupos de edad de 25 a 29 años. Los casos con el esquema de tratamiento de sólo quimioterapia, tuvieron 83 veces más probabilidad de fallecer en comparación a los casos tratados sólo con cirugía. Para finalizar, al realizar el análisis en conjunto de todos los factores de riesgo, el factor pronóstico más importante que aumentó la probabilidad de fallecer fue el estadio, principalmente los casos con el estadio IV que tuvieron nueve veces más probabilidad de fallecer, seguido de los casos con el estadio III que tuvieron ocho veces más probabilidad de fallecer.

## RECOMENDACIONES

1. El registro hospitalario del INCAN realice gestiones en el RENAP para tener acceso directo y permanente a las bases de datos de mortalidad, para mantener actualizados los estados vitales de los casos de cáncer registrados.
2. Se recomienda que el registro hospitalario del INCAN realice periódicamente estudios de supervivencia y factores pronósticos para comparar y determinar tendencias en el tiempo.
3. Fortalecer el registro hospitalario del INCAN para aumentar el conocimiento sobre el cáncer en el sistema de vigilancia de la salud pública de Guatemala.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer?. [en línea] Bethesda, MD.: NIH; 2015 [citado 26 Abr 2015] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es/>
2. ----- Cáncer de cuello uterino. [en línea] Bethesda, MD.: NIH; 2015 [citado 26 Abr 2015] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino>
3. ----- Cáncer de cuello uterino: Tratamiento (PDQ®). [en línea] Bethesda, MD.: NIH; 2015 [citado 26 Abr 2015] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/cuellouterino/HealthProfessional>
4. Instituto Nacional de Cancerología. Casos de Cáncer detectados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN- durante el año 2012. Guatemala: INCAN; 2013. (Informe Digital)
5. ----- Pacientes con Cáncer del Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN- fallecidos durante el año 2011. Guatemala: INCAN; 2012. (Informe Digital)
6. Pardo C., Cendales R. Supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología. Biomédica. [en línea] 2009 Sep [citado 15 Jun 2015]; 29(3): 437-447 Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572009000300012&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572009000300012&lng=en).
7. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [en línea] Francia: IARC; 2015. [citado 8 Abr 2015] Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
8. Introducción al cáncer invasor del cuello uterino. En: Sellors JW, Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes. [en línea] Washington, D.C.: OPS, 2003. [citado 8 Abr 2015]; p 21-27 Disponible en: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=3&chap=3>

9. Prevención del cáncer cervical: Oportunidades sin precedentes para mejorar la salud de las mujeres. Outlook. [en línea] 2015 [citado 8 Abr 2015]; 23(1):1-11 Disponible en: [http://screening.iarc.fr/doc/PATH\\_outlook23\\_1\\_web\\_sp.pdf](http://screening.iarc.fr/doc/PATH_outlook23_1_web_sp.pdf)
  
10. Lewis MJ. A situational analysis of cervical cancer in Latin America and the Caribbean. [en línea] Washington, D.C. PAHO: 2004. [citado 8 Abr 2015] Disponible en: <http://screening.iarc.fr/doc/pcc-cc-sit-lac.pdf>
  
11. Introduction to survival analysis. En: Dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. [en línea] Francia: IARC 1999. [citado 8 Abr 2015] Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/cancerepi/CancerEpi.pdf>
  
12. Flores L., Zamora S., Salazar E., Lazcano E. Análisis de supervivencia. Aplicación en una muestra de mujeres con cáncer cervical en México. Salud Pública Méx. [en línea] 2000 Jun [citado 15 Jun 2015]; 42(3): 242-251 Disponible en: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342000000300011&lng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000300011&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342000000300011>.
  
13. Benites Zapata VA, Rodríguez Tanta Y., Mezones Holguín EMA. Determinantes sociales para cáncer de cuello uterino. [en línea] Lima: INS-UNAGESP; 2013 [citado 14 Abr 2015] Nota técnica N° 14 Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/evidencias/2013/notas/14.Determinantes%20sociales%20para%20c%C3%A1ncer%20de%20cuello%20uterino.pdf>
  
14. Sepúlveda P., González F., Napolitano C., Roncone E., Cavada G. Cáncer de cuello uterino: sobrevivida a 3 y 5 años en hospital San José. Rev. chil. obstet. ginecol. [en línea] 2008 [citado 15 Jun 2015]; 73(3): 151-154 Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262008000300003&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262008000300003&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262008000300003>.
  
15. Yépez M., Cerón E., Hidalgo A., Cerón C. Supervivencia de mujeres con cáncer de cuello uterino, municipio de Pasto - Colombia. Rev Univ. salud. [en línea] 2011 Dic [citado 15 Jun 2015]; 13(2): 7-18 Disponible en:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-71072011000200002&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072011000200002&lng=en).

16. Lewis, MJ. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. [en línea] Washington, D.C. OPS: 2004 [citado 22 Abr 2015] Disponible en: <http://bvs.per.paho.org/texcom/cd048376/cacuanal.pdf>
17. Mascarello K., Zandonade E., Amorim M. Survival analysis of women with cervical cancer treated at a referral hospital for oncology in Espírito Santo State, Brazil, 2000-2005. *Cad. Saúde Pública*. [en línea] 2013 Abr [citado 15 Jun 2015]; 29(4): 823-831 Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2013000400019&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000400019&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000400019>.
18. Seamon L., Tarrant R., Fleming S., Vanderpool R., Pachtman S., Podzielinski I., et al. Cervical cancer survival for patients referred to a tertiary care center in Kentucky. *Gynecologic oncology*. [en línea] 2011 Dic [citado 26 Abr 2015]; 123, (3): 565-570 Disponible en: [http://www.gynecologiconcologyonline.net/article/S0090-8258\(11\)00736-0/ppt](http://www.gynecologiconcologyonline.net/article/S0090-8258(11)00736-0/ppt)
19. Flores L., Salazar E., Duarte M., Torres G., Alonso P., Lazcano E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud pública Méx*. [en línea] 2008 Abr [citado 15 Jun 2015]; 50(2): 119-125 Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342008000200005&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000200005&lng=es).
20. Gramatges A. Aplicación y técnicas del análisis de supervivencia en las investigaciones clínicas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. [en línea] 2002 Ago [citado 16 Jun 2015]; 18(2): [aprox. 8 pant.] Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892002000200004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200004&lng=es).
21. Armesto D. Análisis de supervivencia. *Rev Electron Biomed*. [en línea] 2011 [citado 30 Abr 2015]; 2: 53-58 Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2011/n2/armesto.html>.

- 22.** Bassily M., Wilson R., Pompei F., Burmistrov D. Cancer survival as a function of age at diagnosis: A study of the surveillance, epidemiology and end results database. *Cancer Epidemiology*, [en línea] 2010 Dic [citado 11 Jun 2015]; 34 (6): 667-681 Disponible en: [http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821\(10\)00075-5/abstract](http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821(10)00075-5/abstract)
- 23.** Solís J., Silva M., Bravo E., León M., Merino G., Díaz R., et al. Pronóstico del cáncer cérvico uterino estadios IIB-IIIB tratados con radio quimioterapia: experiencia Hospital Van Buren, Valparaíso, Chile. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. [en línea] 2007 Dic [citado 11 Jun 2015]; 58(4): 268-276 Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74342007000400002&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342007000400002&lng=en).
- 24.** Arribalzaga E. Interpretación de las curvas de supervivencia. *Rev Chil Cir* [en línea] 2007 Feb [citado 14 Jun 2015]; 59(1): 75-83 Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262007000100013&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262007000100013&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262007000100013>.
- 25.** Castro M., Vera L., Posso H. Epidemiología del cáncer de cuello uterino: estado del arte. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. [en línea] 2006 Sep [citado 14 Jun 2015]; 57(3): 182-189 Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74342006000300006&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342006000300006&lng=en).
- 26.** Alonso C., Bravo E., Rojas S., Parry S. Histerectomía extrafascial en cáncer de cuello uterino IB2 posterior a radio-quimioterapia. *Rev. chil. obstet. ginecol*. [en línea] 2012 [citado 14 Jun 2015]; 77(2): 93-97 Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262012000200003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262012000200003&script=sci_arttext)
- 27.** Cardona A., Jaramillo L., Archila P., Zea D., Reveiz L., Carranza H, et al. Valor pronóstico de la densidad microvascular y de la expresión del VEGF, EGFR y HIF-1 $\alpha$  en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado tratados con quimiorradiación (ONCOLGroup)§. *Acta Med Colomb*. [en línea] 2012 Sep [citado 14 Jun 2015]; 37(3): 117-126 Disponible en:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-24482012000300002&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482012000300002&lng=en).

- 28.** Muñoz N., Bravo L. Epidemiology of cervical cancer in Colombia. *Salud pública Méx* [en línea] 2014 Oct [citado 15 Jun 2015]; 56(5): 431-439 Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342014000500010&lng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000500010&lng=en).
- 29.** Fernandes L., Batista C., Vieira V., Ataydes S., Cunha L., Lopes S. PTEN expression in patients with carcinoma of the cervix and its association with p53, Ki-67 and CD31. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [en línea] 2014 Mayo [citado 15 Jun 2015]; 36(5): 205-210 Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032014000500205&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032014000500205&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-7203201400050004>.
- 30.** Bravo L., García L., Collazos P. Supervivencia del cáncer en Cali: Estudio poblacional, 1995-2004. *Colomb. Med.* [en línea] 2014 Jul [citado 15 Jun 2015]; 45(3): 110-116 Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1657-95342014000300004&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342014000300004&lng=en).
- 31.** Méndez Fabián. Epidemiología moderna: antecedentes, desarrollos y perspectivas. *Rev Salud Pública* [en línea] 2013 Oct [citado 22 Jul 2015]; 15(5): 707-718 Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642013000500007&lng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642013000500007&lng=en)
- 32.** Rothman K., Greenland S., Lash TL. *Modern epidemiology*. 3 ed. Philadelphia; Lippincot Williams & Wilkins; 1987.
- 33.** Hernández C., Orozco E., Arredondo A. Modelos conceptuales y paradigmas en salud pública. *Rev. Salud Pública* [en línea] 2012 Abr [citado 22 Jul 2015]; 14(2): 315-324 Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642012000200012&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642012000200012&lng=en)

- 34.** Alonso G .Teorías y modelos en la salud pública del siglo XX. Colombia Médica [en línea] 2004 [citado 22 Jul 2015]; 35(3): 164-168 Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28300308>
- 35.** Álvarez H., Pérez E. Causalidad en medicina. Gac. Méd. Méx. [en línea] 2004 Ago [citado 24 Jul 2015]; 140(4): 467-472 Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132004000400018&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000400018&lng=es)
- 36.** Siva S., Deb S., Young RJ, Hicks RJ, Callahan J., Bressel M., et al. 18F-FDG PET/CT following chemoradiation of uterine cervix cancer provides powerful prognostic stratification independent of HPV status: a prospective cohort of 105 women with mature survival data. Eur J Nucl Med Mol Imaging [en línea] 2015 Jul [citado 15 Jul 2015]; 42(12): 1825-32 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26173619>
- 37.** Teke F., Yöney M., Teke M., Adanaş G., Uraççi Z., Türkcü G., et al. Evaluation of outcome and prognostic factors in 739 patients with uterine cervix carcinoma: a single institution experience. Contemp Oncol (Pozn) [en línea] 2015 Mayo [citado 24 Jul 2015]; 19(2): 130-136 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444446/>
- 38.** Ramírez J. Comparación de intervalos de confianza para la función de supervivencia, en un tiempo de interés. [en línea] [tesis Magíster en Estadística] Medellín, Antioquia: Universidad Nacional de Colombia, Escuela de Estadística; 2010. [citado 30 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/1868/1/10769262.2010.pdf>
- 39.** Nakagawa J., Espinosa M., Barbieri M., Schirmer J. Cervical carcinoma: survival rate and prognostic factors in women in the state of Mato Grosso. Acta paul. enferm. [en línea] 2011 [citado 30 Jul 2015]; 24(5): 631-637 Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002011000500006&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002011000500006&lng=en)
- 40.** Díaz F. Introducción a los estudios de cohorte en epidemiología y al análisis de supervivencia. MedUNAB [en línea] 2005 [citado 30 Jul 2015]; 8(1): 43-53 Disponible en:

[http://www.researchgate.net/publication/26455280\\_Introduccion\\_a\\_los\\_estudios\\_de\\_cohorte\\_en\\_epidemiologia\\_y\\_al\\_analisis\\_de\\_supervivencia](http://www.researchgate.net/publication/26455280_Introduccion_a_los_estudios_de_cohorte_en_epidemiologia_y_al_analisis_de_supervivencia)

41. Royo M., Moreno J. Método epidemiológico. [en línea] Madrid: Escuela Nacional de Sanidad (ENS); 2009 [citado 30 Jul 2015] Disponible en: <http://publicaciones.isciii.es/>
42. Fernández C., Carrasco M. Indicadores de riesgo y criterios epidemiológicos de causalidad [en línea] España: JANO; 2010 [citado 30 Jul 2015] Disponible en: [http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1761/76/00760083\\_LR.pdf](http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1761/76/00760083_LR.pdf)
43. Puig J., Etchamendi L. Impacto del cáncer en la salud: incidencia y mortalidad. España: e-learning; 2015
44. Martínez M., Estévez J. Análisis de supervivencia y análisis multivariado. En: López F. editor. Manual de medicina basada en la evidencia. 2 ed. México: Manual moderno; 2005.
45. Corpas E., Lara A. Aplicación del modelo de riesgos proporcionales de cox a pacientes con sida en España. Investigación Operacional. [en línea] 2009 [citado 15 Ago 2015]; 30(3): 214-222 Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3017302>
46. Dunne E., Unger E., Sternberg M., McQuillan G., Swan D., Patel S., et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA. [en línea] 2007 Feb [citado 15 Ago 2015]; (8): 813-819 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327523>
47. Melo A., Vásquez A., Andana A., Matamala M., Pino T., Guzmán P., et al. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico-uterino en la Región de la Araucanía, Chile. Rev. chil. infectol. [en línea] 2014 Oct [citado 15 Ago 2015]; 31(5): 542-548 Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182014000500005&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000500005&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000500005>
48. Jaisamrarn U., Castellsagué X., Garland S., Naud P., Palmroth J., Raymundo M., et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of

the control arm of the large, randomised PATRICIA study. PLoS One. [en línea] 2013 Nov [citado 15 Ago 2015]; 8(11): e79260 Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0079260>

**49.** Sanabria J. Virus del papiloma humano. Rev Ciencias Médicas. [en línea] 2009 Dic [citado 15 Ago 2015]; 13(4): 168-187 Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=es)

**50.** Muñoz N., Franceschi S., Bosetti C., Moreno V., Herrero R., Smith J., et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet. [en línea] 2002 Mar [citado 15 Ago 2015]; 359(9312): 1093-101 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943256>

**51.** Moreno V., Bosch FX, Muñoz N., Meijer C., Shah K., Walboomers J., et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet. [en línea] 2002 Mar [citado 15 Ago 2015]; 359(9312): 1085-1092 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943255>

**52.** Instituto Nacional del Cáncer. ¿Cuáles cánceres son causados por VPH?. [en línea] Bethesda, MD.: NIH; 2015 [citado 15 Ago 2015] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/hoja-informativa-vph>

**53.** Pérez C., Kavanagh B. Uterine cervix. En: Halperin E., Pérez C., Brady L., editores. Pérez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5ta ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1533-609.

**54.** Im S., Wilczynski S., Burger R., Monk B. Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. Clin Cancer Res. [en línea] 2003 Sep [citado 15 Ago 2015]; 9(11): 4145-4150 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10486457>

- 55.** Wang C., Lai C., Huang H., Hong J., Chou H., Huang K., et al. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. *Am J Obstet Gynecol.* [en línea] 1999 Sep [citado 15 Ago 2015]; 181(3): 518-524 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10486457>
- 56.** Lyng H., Sundfor K., Trope C., Rofstad EK. Disease control of uterine cervical cancer: relationships to tumor oxygen tension, vascular density, cell density, and frequency of mitosis and apoptosis measured before treatment and during radiotherapy. *Clin Cancer Res.* [en línea] 2000 Mar [citado 15 Ago 2015]; 6(3): 1104-1112 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741740>
- 57.** Milosevic M., Fyles A., Hedley D., Pintilie M., Levin W., Manchul L., et al. Interstitial fluid pressure predicts survival in patients with cervix cancer independent of clinical prognostic factors and tumor oxygen measurements. *Cancer Res.* [en línea] 2001 [citado 15 Ago 2015]; 61(17): 6400-6405 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522633>
- 58.** Alonso C., Bravo E., Rojas S., Parry S. Histerectomía extrafascial en cáncer de cuello uterino IB2 posterior a radio-quimioterapia. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [en línea] 2012 [citado 17 Ago 2015]; 77(2): 93-97 Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262012000200003&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000200003&lng=es)
- 59.** Giarnieri E., Zanesi N., Bottoni A., Alderisio M., Lukic A., Vecchione A., et al. Oncosuppressor proteins of fragile sites are reduced in cervical cancer. *Cancer Lett.* [en línea] 2010 Mar [citado 17 Ago 2015]; 289(1): 40–45 Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/26760591\\_Oncosuppressor\\_proteins\\_of\\_fragile\\_sites\\_are\\_reduced\\_in\\_cervical\\_cancer](http://www.researchgate.net/publication/26760591_Oncosuppressor_proteins_of_fragile_sites_are_reduced_in_cervical_cancer)
- 60.** Sandoval I., Hernández R., Palacios F., Calderón A., Espinal F., Torres E., et al. Tumor neuroendocrino en cérvix uterino: reporte de caso. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [en línea] 2015 [citado 20 Ago 2015]; 80(1): 60-64 Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262015000100009&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262015000100009&lng=es)

- 61.** Gardner G., Reidy D., Gehrig P. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol.* [en línea] 2011 Jul [citado 20 Ago 2015]; 122(1): 190-8 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621706>
- 62.** Jayi S., Bouguern H., Fdili F., Chaara H., Chbani L., Hafidi I., et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the cervix presenting as a cervical polyp in a 16-year-old adolescent: a case report. *J Med Case Rep.* [en línea] 2014 Jul [citado 20 Ago 2015]; 8:241 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4092352/>
- 63.** Intaraphet S., Kasatpibal N., Siriaunkgul S., Sogaard M., Patumanond J., Khunamorpong S., et al. Prognostic impact of histology in patients with cervical squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and small cell neuroendocrine carcinoma. *Asian Pac J Cancer.* [en línea] 2013 [citado 20 Ago 2015]; 14(9): 5355-5360 Disponible en: [http://www.apocpcontrol.org/page/apjcp\\_issues\\_view.php?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:24175825&key=2013.14.9.5355](http://www.apocpcontrol.org/page/apjcp_issues_view.php?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:24175825&key=2013.14.9.5355)
- 64.** Alvarez C., Castro E., Virginillo J., Bruno G., González C., Vallejos J., et al. Actualización de la estadificación de cáncer de cuello uterino. *Rev. argent. radiol.* [en línea] 2012 Jun [citado 20 Ago 2015]; 76(2): 169-171 Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1852-99922012000200013&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922012000200013&lng=es&nrm=iso)
- 65.** Clèries R., Ribes J., Moreno V., Esteban L., Pareja L., Gálvez J., et al. Cálculo de la supervivencia relativa: comparación de métodos de estimación de la supervivencia esperada. *Gac Sanit* [en línea] 2006 Ago [citado 28 Sep 2015]; 20(4): 325-331 Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112006000400012&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112006000400012&lng=es)
- 66.** Liu Y., Zhao L., Li M., Li M., Wang J., Wei L. The Number of Positive Pelvic Lymph Nodes and Multiple Groups of Pelvic Lymph Node Metastasis Influence Prognosis in Stage IA-IIIB Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Chin Med J (Engl)* [en línea] 2015 Ago

[citado 28 Oct 2015]; 128(15): 2084-2089 Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228223>

- 67.** Geetha K., Sudhakar G., Ramesh M., Kalpana V., Paddaiah G. Prognostic Factors in Cervical Cancer: A Hospital-based Retrospective Study from Visakhapatnam City, Andhra Pradesh. *J Life Sci* [en línea] 2010 [citado 28 Oct 2015]; 2(2): 99-105 Disponible en: <http://www.krepublishers.com/02-Journals/JLS/JLS-02-0-000-10-Web/JLS-02-2-000-10-Abst-PDF/JLS-02-2-099-10-058-Kumari-K-Geetha/JLS-2-2-99-10-058-Kumari-K-Geetha-Tt.pdf>
- 68.** Arribalzaga E. Interpretación de las curvas de supervivencia. *Rev Chil Cir* [en línea] 2007 Feb [citado 08 Oct 2015]; 59(1): 75-83. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262007000100013&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262007000100013&lng=es) <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262007000100013>
- 69.** Nuranna L., Prastasari R., Sutrisna B. Survival of cervical cancer patients and its prognostic factors at Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. *Med J Indones.* [en línea] 2014 Ago [citado 28 Oct 2015]; 23(3): 163-168 Disponible en: <http://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/739>
- 70.** Aguilar P., Valdivia H. Características clínico patológicas del cáncer de cérvix uterino recurrente después de cirugía radical primaria. *Rev Med Hered.* [en línea] 2012 Mar [citado 28 Oct 2015]; 23(1): 30-35 Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2012000100007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2012000100007&script=sci_arttext)
- 71.** Molina M. Hazard ratio: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo. *Rev Pediatr Aten Primaria* [en línea]. 2015 Jun [citado 18 Oct 2016]; 17(66): 185-188 Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322015003300223&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322015003300223&lng=es)
- 72.** American Cancer Society. Cáncer de cuello uterino (cervical). [en línea] Atlanta, Ga.: ACS; 2016 [citado 20 Oct 2016] Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002288-pdf.pdf>

## **ANEXOS**

**ANEXO 1:** instrumento de recolección de información



## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### 1. Identificación del caso:

#### Características sociodemográficas

2. **Residencia:** \_\_\_\_\_
3. **Ocupación:** \_\_\_\_\_
4. **Edad de la primera relación sexual:** \_\_\_\_ años
5. **Número de parejas sexuales:** \_\_\_\_
6. **Número de embarazos:** \_\_\_\_

#### Supervivencia

7. **Fecha de diagnóstico:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
dd mm aaaa
8. **Fecha de última noticia:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
dd mm aaaa
9. **Estado vital:** Vivo\_\_\_\_ Fallecido\_\_\_\_ Ignorado
10. **Causa de fallecimiento:** cáncer \_\_\_\_ no cáncer\_\_\_\_ Ignorado\_\_\_\_
11. **Tiempo de supervivencia:** \_\_\_\_\_ días = \_\_\_\_ meses = \_\_\_\_ años

#### Factores pronósticos

12. **Estadio:** \_\_\_\_\_
13. **Morfología:** \_\_\_\_\_  
Tipo invasión diferenciación
14. **Edad al diagnóstico:** \_\_\_\_ años
15. **Esquema de tratamiento:**  
 Cirugía  Radioterapia  Quimioterapia   
 Otro tipo de tratamiento  Ningún tratamiento indicado   
 Tratamiento no iniciado  Rehusó tratamiento

### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de cuello uterino en el instituto nacional de cancerología -INCAN- de Guatemala durante el año 2010 y seguimiento hasta el año 2015", para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferencial que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.